

明 細 書

抗ストレス薬およびその医薬用途

5 技術分野

本発明は、ストレスに起因する疾患の予防および／または治療に有用な含窒素複素環化合物、その製造方法およびその用途に関する。

背景技術

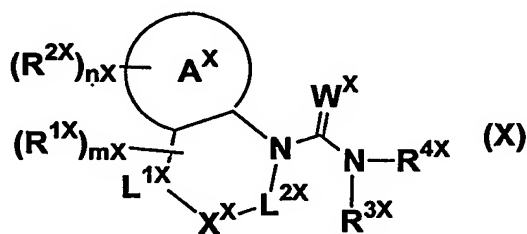
- 10 ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体 (Mitochondrial benzodiazepine receptor ; 以下、MBRと略する。) は、1977年にベンゾジアゼピン類が結合するGABA_A受容体に存在するベンゾジアゼピン結合部位とは異なる受容体として同定され (サイエンス (Science) , 198, 849~851 頁, 1977 年、
- 15 プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci.) , 89, 3805~3809 頁, 1977 年) 、生理的機能は必ずしも明らかになっていないが、ステロイド合成、細胞の分化および増殖、免疫機能調節等に関与していることが報告されている。MBRは末梢組織においては副腎皮質、心臓、平滑筋、腎臓、肺、精巣のほか、赤血球、血小板、単球、マクロファージ等の免疫系細胞に存在し、中枢神経系においては脈絡叢、松果体、嗅球、
- 20 大脳皮質、海馬等に存在している。中枢神経系における発現細胞は主にグリア細胞であることが知られており、アルツハイマー病、脳虚血、多発性硬化症、ハンチントン病等の神経変性疾患に伴いその発現量が増大するため、グリオシスのマーカーとして用いられている。
- 25 MBRはミトコンドリア外膜に存在し、コレステロールを細胞内からP-450_{scc} の活性部位であるミトコンドリア内膜に輸送している。脳内で合成

されるステロイドはニューロステロイドと呼ばれ、ステロイド前駆体であるコレステロールが、側鎖切断酵素 P-450_{scc} によって代謝され、プレグネノロンに変換される段階がステロイド生成系の第一段階である。しかし、P-450_{scc} による代謝よりもむしろこの輸送過程がステロイド生成系の律速段階であることが示されており、MBRの機能を調節することができれば脳内ニューロステロイド含量を調節することが可能であると考えられる。実際にGABA_A受容体ベンゾジアゼピン結合部位およびMBRの内因性リガンドとして同定されているジアゼパム結合阻害たんぱく質 (Diazepam binding inhibitor ; 以下、DBIと略すことがある。) は、ラット脳や、グリオーマ細胞由来のミトコンドリア画分においてプレグネノロン合成を促進することが報告されている。

ラットに音ストレスを負荷すると、海馬においてDBI含量が増加すること、抑うつ患者の脳脊髄液中DBI濃度が上昇していることが示されており、ストレス状態時にニューロステロイド産生量は増大していると予想される。これを裏付ける実験結果として、強制水泳、フットショック (Foot Shock)、二酸化炭素暴露、拘束等のストレスをラットに負荷すると、脳内で各種ニューロステロイド含量が増大することが報告されている。

ニューロステロイドはその種類により、様々な受容体、イオンチャネルの機能を正あるいは負に調節する。例えばプレグネノロン硫酸およびデヒドロエピアンドロステロン硫酸はGABA_A受容体機能を抑制するが、プロゲステロン、アロプレグナノロンおよびテトラヒドロキシコルチコステロンは活性化する。また、プレグネノロン硫酸はAMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体、グリシン受容体、電位依存性カルシウムチャネル機能をも抑制するが、NMDA型グルタミン酸受容体機能を活性化する。また、プロゲステロンはグリシン受容体とともに、アセチルコリン受容体機能を抑制する。さらにデヒドロエピアンドロステロン硫酸はシグマ (σ) 受容体機能を活性化す

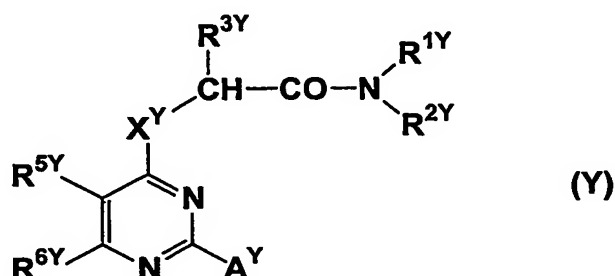
- るが、プロゲステロンは逆に抑制する。このように、ストレス状態時には脳内ニューロステロイド量が増加することにより、興奮性および抑制性情報伝達系のバランスが崩れることで、これらの神経系に様々に調節されている神経系、免疫系、内分泌系の活動も変化し、各種ストレス関連疾患が引き起こされると考えられる。さらにプレグネノロン硫酸は培養海馬神経細胞のNMDA誘発細胞死を増強することや、網膜神経細胞においてDNA断片化を伴う遅発性細胞死を引き起こすことが報告されていることを考慮すると、ストレス状態時の海馬CA3野の変性にも、少なくとも一部、プレグネノロン硫酸が関与している可能性が示唆される。
- 10 以上のように、ストレッサー負荷により乱れた興奮性・抑制性情報伝達のバランスを、ニューロステロイド産生を増大または抑制することにより望ましいバランス状態に改善することがストレス関連疾患の予防や治療には有効である。従って、MBRに親和性を有する化合物が提供されればこれらの疾患の予防および／または治療に極めて有用であることが期待される。
- 15 ストレス関連疾患の治療剤として、一般式 (X)



- (式中、環 A^X は C 5～8 単環式炭素環あるいは 5～8 員の 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を有する単環式複素環； X^X は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 等； L^{1X} および L^{2X} はそれぞれ独立して、単結合、C 1～4 アルキレン基または C 2～4 アルケニレン基； R^{1X} および R^{2X} はそれぞれ独立して、C 1～8 アルキル基等； mX および nX は 0 または 1～4 の整数； R^{3X} は、水素原子、環 B^X 等；環 B^X は C 3～10 単環
- 20

式もしくは二環式炭素環あるいは5～10員の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を有する単環式もしくは二環式複素環； R^{4Y} は水素原子、C1～8アルキル基等を表わす。）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩がMBRに作用することが知られている（WO03/068753号パンフレット参照）。

一方、一般式（Y）



（式中、 X^Y は—O—または—NR 4Y —を、 R^{1Y} は水素原子、低級アルキル基等を、 R^{2Y} は低級アルキル基、非置換または置換フェニル基等を、 R^{3Y} および R^{4Y} は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、 R^{5Y} は水素原子、ハロゲン原子等を、 R^{6Y} は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を、 A^Y は非置換もしくは置換フェニル基または非置換もしくは置換ヘテロアリール基を表わす。）で示される化合物またはその生理的に許容される酸付加塩およびそれを含有する医薬組成物が、MBRに選択的に作用することが開示されている（特開2001-199982号公報参照）。

また、（1）N—{4—[2,5-ビス（2,2,2-トリフルオロエトキシ）フェニル]ピリミジン-2-イル}—N'—フェニルウレア（Registry No. 671185-74-3）、（2）N—{4—[2,5-ビス（2,2,2-トリフルオロエトキシ）フェニル]ピリミジン-2-イル}—N'—（4-クロロフェニル）ウレア（Registry No. 671185-76-5）、（3）N—{4—[2,5-ビス（2,2,2-トリフルオロエトキシ）フェニル]ピリミジン-2-イル}—N'—（3-クロロフェニル）ウレア（Registry No. 671185-77-6）お

よび (4) N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -2-チオフェンカルボキサミド (Registry No. 671185-81-2) が試薬として知られている。

5 発明の開示

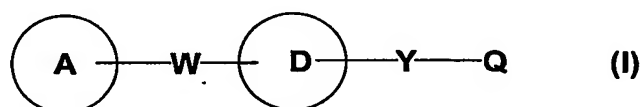
本発明の課題はストレスに起因する疾患の予防および／または治療剤として MBR に親和性を有する化合物の開発することにある。

本発明者らは、MBR に親和性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行った結果、一般式 (I) で示される化合物が目的を達することを見出し、

10 本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

1. 一般式 (I)



(式中、環 A は置換基を有していてもよい環状基を表わし、Q は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環 D は置換基を有していてもよい環状基を表わし、W は結合手または主鎖の原子数 1 ～ 4 のスペーサーを表わし、Y は主鎖の原子数 1 ～ 4 のスペーサーを表わす。) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

2. 環 A が、置換基を有していてもよい、(1) C 3 ～ 10 の単環または二環式炭素環、または (2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含む、3 ～ 10 員の単環または二環式複素環である前項 1 記載の化合物、

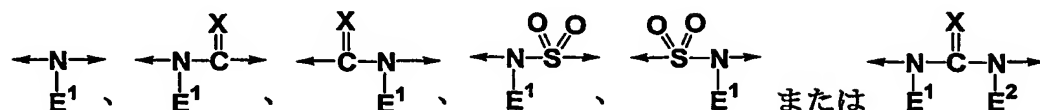
3. 環 A が置換基を有していてもよいベンゼン環である前項 2 記載の化合

物、

4. Wが結合手である前項1記載の化合物、

5. Yが水素結合受容基を含む主鎖の原子数1～4のスペーサーである前項1記載の化合物、

5 6. Yが

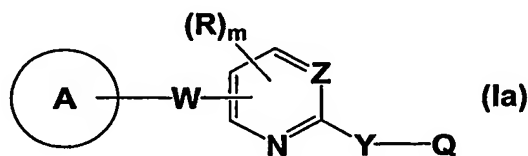


(式中、E¹およびE²はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表わし、Xは酸素原子または硫黄原子を表わし、左向きの矢印は環Dと結合し、右向きの矢印はQと結合することを表わす。)である前項1記載の化合物、

10 7. 環Dが、置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～10員の単環または二環式複素環である前項1記載の化合物、

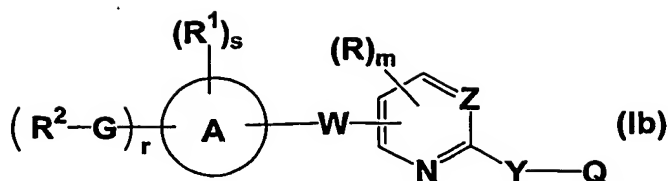
8. 環Dが、置換基を有していてもよいピリジン環またはピリミジン環である前項7記載の化合物、

15 9. 一般式 (Ia)



(式中、Zは炭素原子または窒素原子を表わし、Rは水素原子または置換基を表わし、mは1～3の整数を表わし、その他の記号は前項1と同じ意味を表わす。)で示される前項8記載の化合物、

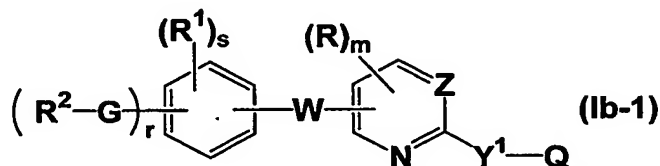
20 10. 一般式 (Ib)



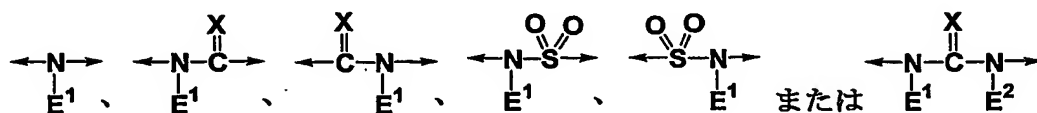
(式中、 R^1 は水素原子または置換基を表わし、 R^2 は1～5個のハロゲン原子で置換されたC1～6アルキル基を表わし、Gは—O—または—S—基を表わし、 r は1～2の整数を表わし、 s は1～4の整数を表わすが、 r および s の和は5以下であり、その他の記号は前項1および9と同じ意味を表わす。)で示される前項9記載の化合物、

11. R^2 が1～5個のフッ素原子で置換されたC1～2アルキル基である前項10記載の化合物、

12. 一般式 (Ib-1)



(式中、 Y^1 は



を表わし、その他の記号は前項1、6および10と同じ意味を表わす。ただし、(1) N—{4—[2, 5—ビス(2, 2, 2—トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン—2—イル}—N'—フェニルウレア、(2) N—{4—[2, 5—ビス(2, 2, 2—トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン—2—イル}—N'—(4—クロロフェニル)ウレア、(3) N—{4—[2, 5—ビス(2, 2, 2—トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン—2—イル}—N'—(3—クロロフェニル)ウレア、および(4) N—{4

ー [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -2-チオフェンカルボキサミドは除く。) で示される前項10記載の化合物、

13. (1) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド、 (2) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N'-イソプロピルウレア、 (3) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} メタンスルホンアミド、 (4) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} ベンゼンスルホンアミド、 (5) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -1-フェニルメタンスルホンアミド、 (6) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド、 (7) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -3-メチルベンゼンスルホンアミド、 (8) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -3, 5-ジメチルベンゼンスルホンアミド、 (9) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -3, 5-ジクロロベンゼンスルホンアミド、 (10) N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} ベンゼンスルホンアミド、 (11) N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド、 (12) N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-メチルベンゼンスルホンアミド、 (13) N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N, 4-ジメチル

ベンゼンスルホンアミド、(14) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロ
メトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-メチルベンゼンスルホ
ンアミド、(15) N-ベンジル-N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロ
メトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} メタンスルホンアミド、(1
5 6) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジ
ン-2-イル} -N-エチルベンゼンスルホンアミド、(17) N- {4-
[2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル}
-N-プロピルベンゼンスルホンアミド、(18) N- {4- [2, 5-ビ
ス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-イソブ
10 チルベンゼンスルホンアミド、(19) N- {4- [2, 5-ビス (ジフル
オロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N- (2-メトキシエ
チル) ベンゼンスルホンアミド、(20) 4- [2, 5-ビス (2, 2, 2
-トリフルオロエトキシ) フェニル] -N-エチル-2-ピリミジンアミン、
(21) N-ベンジル-4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエ
15 トキシ) フェニル] -N-メチル-2-ピリミジンアミン、または(22)
N-ベンジル-4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)
フェニル] -2-ピリミジンアミンである前項10記載の化合物、

14. 前項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オ
キシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してな
20 る医薬組成物、

15. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および/
または治療剤である前項14記載の医薬組成物、

16. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患がストレスに起
因する疾患である前項15記載の医薬組成物、

25 17. ストレスに起因する疾患がストレスに起因する中枢性疾患、ストレ
スに起因する呼吸器系疾患および/またはストレスに起因する消化器系疾患

である前項 16 記載の医薬組成物、

18. ストレスに起因する中枢性疾患が不安関連疾患、睡眠障害、うつ病
および／またはてんかんであり、ストレスに起因する呼吸器系疾患が喘息で
あり、ストレスに起因する消化器系疾患が過敏性腸症候群である前項 17 記

5 載の医薬組成物、

19. 前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オ
キシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、抗不安薬、
抗うつ薬、抗パーキンソン薬、統合失調治療薬、抗てんかん薬、喘息治療薬、
消化性潰瘍治療薬、消化管機能調整薬、止瀉薬、瀉下薬、血圧降下薬、抗不
10 整脈薬、強心薬および排尿障害治療薬から選択される 1 種以上とを組み合わ
せてなる医薬、

20. 前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オ
キシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺
乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるミトコンドリアベ
15 ンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／または治療方法、および

21. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／
または治療剤を製造するための前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、
その塩、その N-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロド
ラッグの使用に関する。

20 本明細書中、ストレスに起因する疾患としては、例えば、ストレスに起因
する中枢性疾患、ストレスに起因する呼吸器系疾患、ストレスに起因する消
化器系疾患、ストレスに起因する循環器系疾患、ストレスに起因する泌尿器
系・生殖器系疾患、ストレスに起因する婦人科系疾患、ストレスに起因する
内分泌・代謝系疾患、ストレスに起因する眼科系疾患、ストレスに起因する
25 耳鼻咽喉科系疾患、ストレスに起因する口腔外科・歯科系疾患、ストレスに
起因する外科・整形外科系疾患、ストレスに起因する皮膚系疾患、ストレス

に起因するその他の疾患が挙げられる。好ましくは、ストレスに起因する中枢性疾患、ストレスに起因する呼吸器系疾患および／またはストレスに起因する消化器系疾患である。

本明細書中、ストレスに起因する中枢性疾患とは、例えば、不安関連疾患、
5 神経症、パニック障害、睡眠障害、うつ病、反応性うつ病、てんかん、パーキンソン病、パーキンソン症候群、統合失調症、自律神経失調症、ハンチントン病、アルツハイマー病、情動障害、認知障害、偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害、解離性障害、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性
10 疲労症候群、書痙、痙性斜頸等をいう。好ましくは、不安関連疾患、睡眠障害、うつ病および／またはてんかんをいう。

本明細書中、ストレスに起因する呼吸器系疾患とは、例えば、喘息、気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患等をいう。好ましくは、喘息をいう。

15 本明細書中、ストレスに起因する消化器系疾患とは、例えば、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢性肝炎、慢性膵炎等をいう。好ましくは、過敏性腸症候群をいう。

本明細書中、ストレスに起因する循環器系疾患とは、例えば、本態性高血
20 圧、不整脈、(神経性)狭心症、本態性低血圧、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまい等をいう。好ましくは、本態性高血圧、不整脈および／または狭心症をいう。

本明細書中、ストレスに起因する泌尿器系・生殖器系疾患とは、例えば、
25 排尿障害、神経性頻尿(過敏性膀胱)、夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンツ、前立腺症、尿道症候群等をいう。好ましくは、排尿障害をいう。

本明細書中、ストレスに起因する婦人科系疾患とは、例えば、更年期障害、

月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産等をいう。

本明細書中、ストレスに起因する内分泌・代謝系疾患とは、例えば、神経性食思不振症、摂食障害、拒食症、過食症、バーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖等をいう。

- 5 本明細書中、ストレスに起因する眼科系疾患とは、例えば、眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障、めまい等をいう。

本明細書中、ストレスに起因する耳鼻咽喉科系疾患とは、例えば、耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、吃音、失声等をいう。

- 10 本明細書中、ストレスに起因する口腔外科・歯科系疾患とは、例えば、顎関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしり等をいう。

本明細書中、ストレスに起因する外科・整形外科系疾患とは、例えば、術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症、関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛風等をいう。

- 15 本明細書中、ストレスに起因する皮膚系疾患とは、例えば、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚掻痒症、円形脱毛症等をいう。

- 20 本明細書中、ストレスに起因するその他の疾患とは、例えば、癌、全身性エリスマトーデス等をいう。

本明細書中、不安関連疾患とは、神経症、心身症、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害（SAD）、パニック障害、多動性障害、注意欠陥、人格障害、双極性障害、自閉症等をいう。

- 25 本明細書中、環A、環DおよびQで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば炭素環および複素環等が挙げられる。炭素環としては、例えば、C3～20の単環、二環、三環または四

環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環等が挙げられる。C 3～20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例

5 えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、トリフェニレン、クリセン、ナフタセン、プレイアデン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シク

10 ロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェ

15 ニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フルオランセン、アセフェナンスリレン、アセアンスリレン、ピレン環等が挙げられる。スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環としては、例え

20 ば、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

25 複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～20員の単環、二環、三環、または四環式芳香族性複素環等が挙げられる。

該酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～20 員の単環、二環、三環、または四環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、5 ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、10 インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、15 ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、20 イン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、インドリジノインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、25 テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピ

リミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリ
ダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、
パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パー
ヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒド
5 ロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テ
トラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒ
ドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒ
ドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチ
エピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジ
10 ン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオ
キサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリ
ジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチア
ゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジ
アゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒド
15 ロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラ
ヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、
パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサ
ジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テト
ラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラ
20 ヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒ
ドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒド
ロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピ
ン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインド
リン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベン
25 ゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パー
ヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソ

- ベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ- β -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオ

キサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾ
5 ジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ[4.
4]ノナン、オキサザスピロ[4.4]ノナン、オキサアザスピロ[2.5]
オクタン、ジオキサスピロ[4.4]ノナン、アザスピロ[4.5]デカン、
チアスピロ[4.5]デカン、ジチアスピロ[4.5]デカン、ジオキサス
ピロ[4.5]デカン、オキサザスピロ[4.5]デカン、アザスピロ[5.
10 5]ウンデカン、オキサスピロ[5.5]ウンデカン、ジオキサスピロ[5.
5]ウンデカン、2,3,4,9-テトラヒドロスピロ[β -カルボリン-
1,1'-シクロペンタン]、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、オキサ
ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、
アザビシクロ[3.2.1]オクタン、オキサビシクロ[3.2.1]オク
15 タン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン、ジアザビシクロ[2.2.2]
オクタン環等が挙げられる。

本明細書中、環A、環DおよびQで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」とは、例えば、(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニル基、(3)置換
20 基を有していてもよいアルキニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環、(5)置換基を有していてもよい複素環、(6)置換基を有していてもよい水酸基、(7)置換基を有していてもよいメルカプト基、(8)置換基を有していてもよいアミノ基、(9)置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10)置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11)カル
25 ボキシル基、(12)(置換基を有していてもよいアルキル)オキシカルボニル基、(13)スルホ($-\text{SO}_3\text{H}$)基、(14)スルフィノ基、(15)

ホスホノ基、(16) ニトロ基、(17) シアノ基、(18) アミジノ基、
(19) イミノ基、(20) ジヒドロボロノ基 ($-B(OH)_2$)、(21)
ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(22) アルキルスルフィ
ニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1-4ア
5 ルキルスルフィニル基等)、(23) 芳香環スルフィニル基 (例えば、フェ
ニルスルフィニル等のC6-10芳香環スルフィニル基等)、(24) アル
キルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1
~4アルキルスルホニル基等)、(25) 芳香環スルホニル基 (例えば、フ
ェニルスルホニル等のC6-10芳香環スルホニル基等)、(26) アシル
10 基、(27) オキシ基、(28) チオキシ基、(29) (C1~6アルコキ
シイミノ) メチル基 (例えば (メトキシイミノ) メチル基等) 等が挙げられ
る。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~5個置換していてもよい。
また、環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における1つの
置換基と、環Dで示される「置換基を有していてもよい環状基」における1
15 つの置換基が一緒になってエチレン基 ($-CH_2CH_2-$) を形成してもよい。

置換基としての「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における
アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピ
ル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキ
シル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリ
20 デシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オク
タデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC1~20ア
ルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては、例えば、水
酸基、メルカプト基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、モ
ノ-またはジ-C1~6アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチル
25 アミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、N-芳香
環アミノ基 (例えばN-フェニルアミノ等)、N-芳香環-N-アルキルア

ミノ基（例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ、N-フェニル-N-エチルアミノ、N-フェニル-N-プロピルアミノ、N-フェニル-N-ブチルアミノ、N-フェニル-N-ペンチルアミノ、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ等）、アシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、C 1
5 ~6 アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 3~7 シクロアルキル-C 1~6 アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロペンチルエチルオキシ等）、C 3~7 シクロアルキルオキシ基（例えばシクロヘキシルオキシ等）、C 7
10 ~15 アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等）、フェノキシ基、C 1~6 アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1~6 アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1~6 アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、
15 イソプロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1~4 アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6~10 芳香環スルホニル基等）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例えば、無置
20 換のカルバモイル基、N-モノ-C 1~6 アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等）、N,
N-ジC 1~6 アルキルカルバモイル（例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、
25 N, N-ジブチルカルバモイル等）、ピペリジン-1-イルカルボニル基等）、アシル基、置換基を有していてもよい炭素環、および置換基を有していても

よい複素環等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ～ 5
個置換していてもよい。ここで、N-アシル-N-アルキルアミノ基におけ
るアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロ
ピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘ
5 キシル基等の直鎖状または分岐鎖状の C 1 ～ 6 アルキル基等が挙げられる。
また、アシル基、アシルアミノ基およびN-アシル-N-アルキルアミノ基
におけるアシル基は、後述する「(26) アシル基」と同じ意味を表わす。
また、置換基を有していてもよい炭素環、および置換基を有していてもよい
複素環は、後述する「(4) 置換基を有していてもよい炭素環」、および「(5)
10 置換基を有していてもよい複素環」と同じ意味を表わす。

置換基としての「(2) 置換基を有していてもよいアルケニル基」におけ
るアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペン
テニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等の直鎖状または分岐状の C
2 ～ 8 アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記
15 「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味
を表わす。

置換基としての「(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基」におけ
るアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペン
チニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等の直鎖状または分岐状の C
20 2 ～ 8 アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記
「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味
を表わす。

置換基としての「(4) 置換基を有していてもよい炭素環」における炭素
環は、前記環 A で示される炭素環と同じ意味を表わす。ここで炭素環の置換
25 基としては、例えば、水酸基で置換されていてもよい直鎖状または分岐鎖状
の C 1 ～ 8 アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロ

ピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、直鎖状または分岐鎖状のC 2~6アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等)、直鎖状または分岐鎖状のC 2~6アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等)、水酸基、直鎖状または分岐鎖状のC 1~6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、メルカプト基、直鎖状または分岐鎖状のC 1~6アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、アミノ基、モノーまたはジ-C 1~6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、*N*-メチル-N-エチルアミノ等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、直鎖状または分岐鎖状のC 1~6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等)、直鎖状または分岐鎖状のC 1~6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、トリハロメチル基(例えば、トリフルオロメチル等)、トリハロメトキシ基(例えば、トリフルオロメトキシ等)、トリハロメチルチオ基(例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ジハロメチルチオ基(例えば、ジフルオロメチルチオ等)、オキソ基、炭素環(前記環Aで示される炭素環と同じ意味を表わす。)、複素環(前記環Aで示される複素環と同じ意味を表わす。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1~4個置換していてもよい。

置換基としての「(5) 置換基を有していてもよい複素環」における複素環は、前記環Aで示される複素環と同じ意味を表わす。ここで、複素環の置換基は、前記「(4) 置換基を有していてもよい炭素環」における置換基と同じ意味を表わす。

- 5 置換基としての「(6) 置換基を有していてもよい水酸基」、「(7) 置換基を有していてもよいメルカプト基」および「(8) 置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基（前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルケニル基（前記「(2)
- 10 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルキニル基（前記「(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環（前記「(4) 置換基を有していてもよい炭素環」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環（前記「(5) 置換基を有していてもよい複
- 15 素環」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10芳香環スルホニル基等）、アシル基（後述する「(26) アシル基」と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。また、「(8) 置換基を有していてもよいアミノ基」の場
- 20 合、これらの任意の置換基は1～2個置換していてもよい。

- 置換基としての「(9) 置換基を有していてもよいカルバモイル基」および「(10) 置換基を有していてもよいスルファモイル基」における置換基としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基（前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルケニル基（前記「(2) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよいアルキニル基
- 25

(前記「(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよい炭素環(前記「(4) 置換基を有していてもよい炭素環」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよい複素環(前記「(5) 置換基を有していてもよい複素環」と同じ意味を表わす。)

5 等が挙げられ、これらの任意の置換基は1~2個置換していてもよい。

置換基としての「(12) (置換基を有していてもよいアルキル) オキシカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。

置換基としての「(26) アシル基」としては、例えば、ホルミル基、置
10 換基を有していてもよいアルキルカルボニル基(基中、置換基を有していてもよいアルキルは前記「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基(基中、置換基を有していてもよいアルケニルは前記「(2) 置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基(基中、置換基を有していてもよいアルキニルは
15 前記「(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基(基中、置換基を有していてもよい炭素環は前記「(4) 置換基を有していてもよい炭素環」と同じ意味を表わす。)、置換基を有していてもよい複素環カルボニル基(基中、置換
20 基を有していてもよい複素環は前記「(5) 置換基を有していてもよい複素環」と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

本明細書中、Qで示される「置換基を有していてもよいアルキル基」は、前記の環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」である「(1) 置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わすが、
25 「置換基を有していてもよいアルキル基」は後で述べるE¹で示される「置換基」およびYと一緒にあって、置換基を有していてもよい、アジリジン、ア

ゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはパーヒドロアゼピン環を形成してもよい。

本明細書中、環Aで示される「置換基を有していてもよいC3～10の単環または二環式炭素環」としては、C3～10単環または二環式の芳香族炭素環、またはそれらの一部もしくは全部飽和した炭素環を表わす。C3～10単環または二環式の芳香族炭素環、またはそれらの一部もしくは全部飽和した炭素環としては、例えば、ベンゼン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、シクロノナジエン、シクロデカジエン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタトリエン、シクロノナトリエン、シクロデカトリエン、ペンタレン、インダン、インデン、ナフタレン、アズレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン環等が挙げられる。

本明細書中、環Aで示される「置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～10員の単環または二環式複素環」としては、例えば、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式芳香族性複素環等が挙げられる。該酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～10員の単環または二環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オ

キサゼピン、チオフエン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジ
5 アゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、イソイ
ンドール、イソベンゾフラン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、イソ
キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノ
リン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カル
バゾール、アクリジン、インドロオキサゼピン、インドロオキサジアゼピン、
インドロチアゼピン、インドロチアジアゼピン、インドロアゼピン、インド
10 ロジアゼピン、ベンゾブラザン、ベンゾトリアゾール、イミダゾチアゾール、
ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、ト
リアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒド
ロピラジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、テト
ラヒドロピリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピ
15 リダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラ
ヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチ
アイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオ
ピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイ
ソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テ
20 トラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾ
ール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒド
ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パ
ーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾ
チオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフ
25 エン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、
テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト

ラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ
トラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ
トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、
テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、
5 テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ
トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾー
ル、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒド
ロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミ
ダゾール、ジヒドロベンゾトリアゾール、カンファー、テトラヒドロカルバ
10 ザール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアク
リジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロイミダゾチアゾール、パーヒドロ
イミダゾチアゾール、1, 3-ジオキサインダン、1, 4-ベンゾジオキサ
ン、キヌクリジン、アジリジン、ジオキサン、オキシラン、チオキシラン、
アゼチジン、オキセタン、チオキセタン等が含まれる。

15 本明細書中、環Dで示される「置換基を有していてもよい、酸素原子、窒
素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～1
0員の単環または二環式複素環」は、前記の環Aで示される「置換基を有し
ていてもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個
のヘテロ原子を含む、3～10員の単環または二環式複素環」と同じ意味を
20 表わす。

本明細書中、環Dで示される「置換基を有していてもよいピリジン環また
はピリミジン環」の「置換基」は、前記の環Aで示される「置換基を有して
いてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わすが、該「置換基」
は前記の環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置
25 換基」と一緒になってエチレン基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)を形成してもよい。

本明細書中、Wで示される「結合手」とは、環Aと環Dが間に他の原子を

介さずに直接結合することをいう。

本明細書中、WおよびYで示される「主鎖の原子数1～4のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～4個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～4のスペーサー」としては、例えば、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基 ($-\text{CH}_2-$)、1または2個の置換基を有していてもよいエテニレン基 ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、エチニレン基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、置換基を有していてもよい窒素原子 ($-\text{NH}-$)、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、および $-\text{SO}_2-$ から選ばれる1～4個を任意に組み合わせてなる2価基等が挙げられる。ここで、メチレン基、エテニレン基および窒素原子の置換基としては、前記の環Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。具体的には、例えば、 $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{NE}^1-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NE}^1\text{CO}-$ 、 $-\text{CONE}^1-$ 、 $-\text{NE}^1\text{CONE}^2-$ 、 $-\text{NE}^1\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NE}^1-$ 、 $-\text{NR}^{103}\text{COCR}^{101}\text{R}^{102}-$ 、 $-\text{CONR}^{103}\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ (式中、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 E^1 および E^2 はそれぞれ独立して水素原子を表わすか、前記環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

本明細書中、Yで示される「水素結合受容基を含む主鎖の原子数1～4のスペーサー」における「水素結合受容基」とは、非共有電子対を有する原子を含有する基であればよい。例えば、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{103})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{NE}^1-$ (式中、 E^1 は前記と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。

本明細書中、R、 R^1 、および R^3 で示される置換基はそれぞれ独立して、前記「環Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

本明細書中、 E^1 および E^2 で示される置換基はそれぞれ独立して、前記「環Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。ただし、 E^1 で示される「置換基」は、前記Qで示される「置換基を有していてもよいアルキル基」およびYと一緒に、置換基（置換基は前記「環Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。）を有していてもよいアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはパーヒドロアゼピン環を形成してもよい。

本明細書中、 R^2 で示される1～5個のハロゲン原子で置換されたC 1～6アルキル基におけるハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、C 1～6アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分岐状のC 1～6アルキル基等が挙げられる。1～5個のハロゲン原子で置換されたC 1～6アルキル基としては、好ましくは1～5個のフッ素原子で置換されたC 1～2アルキル基であり、より好ましくは1～3個のフッ素原子で置換されたC 1～2アルキル基であり、特に好ましくはトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルである。

環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、置換基を有していてもよいC 3～10の単環または二環式炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～10員の単環または二環式複素環であり、より好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいナフタレン環またはピリジン環である。特段好ましくは、置換基を有していてもよいベンゼン環である。

Qで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、置換基を有していてもよいC 3～10の単環または二環式

炭素環、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～10 員の単環または二環式複素環であり、より好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいチオフェン環である。

- 5 Qで示される「置換基を有していてもよいアルキル基」として好ましくは、1～5 個の R^4 で置換されていてもよい C 1～8 アルキル基（基中、 R^4 としては、例えば、ハロゲン原子、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基等が挙げられる。）であり、より好ましくはメチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、イソプロピル基、ベンジル基、フェノキシメチル基またはベンジルオキシメチル基である。

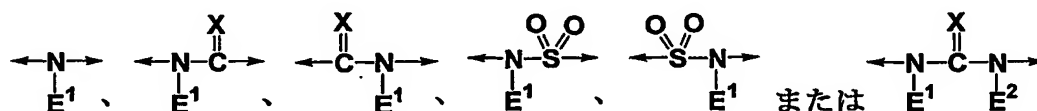
- 10 環Dで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～10 員の単環式複素環であり、より好ましくはピリミジン環またはピリジン環であり、特段好ましくはピリミジン環である。

- 15 環A、環DまたはQで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」、または R 、 R^1 、 R^3 で示される「置換基」として好ましくは、1～5 個の R^5 で置換されていてもよい C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基、C 1～8 アルコキシ基、もしくは C 1～8 アルキルチオ基（基中、C 1～8 アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基等が挙げられ、C 1～8 アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ基等が

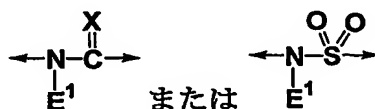
挙げられ、 R^5 としては、例えば、水酸基、またはハロゲン原子等が挙げられる。)、炭素環、複素環、水酸基、メルカプト基、アミノ基、 NR^6R^7 基(基中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基またはアセチル基を表わす。)、カルボキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C1～6アシル基(例えば、ホルミル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル基等)およびオキシ基から任意に選択される1～5個の置換基であり、より好ましくはメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、シアノ基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、イソプロポキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子およびアセチルアミノ基から任意に選択される1～3個の置換基である。

Wとして好ましくは、結合手である。

Yとして好ましくは、水素結合受容基を含む主鎖の原子数1～4のスペーサーであり、より好ましくは、



(式中、 E^1 および E^2 はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表わし、Xは酸素原子または硫黄原子を表わし、左向きの矢印は環Dと結合し、右向きの矢印はQと結合することを表わす。)であり、最も好ましくは、



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)である。

Zとして好ましくは、窒素原子である。

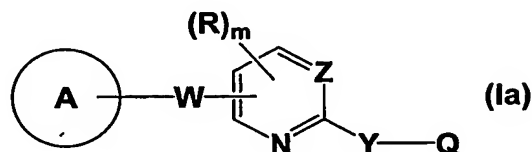
Rとして好ましくは、水素原子である。

Xとして好ましくは、酸素原子である。

E¹として好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、2-メトキシエチル基、ベンジル基、ベンゾイル基またはチオフェン-2-イルカルボニル基である。

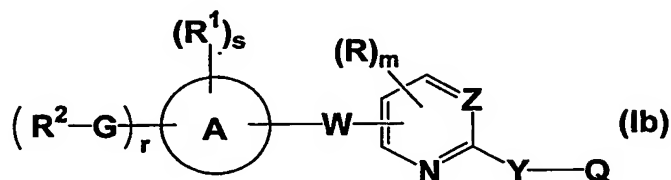
5 E²として好ましくは、水素原子である。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば一般式 (Ia)



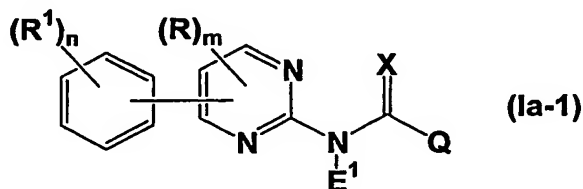
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般

10 式 (Ib)



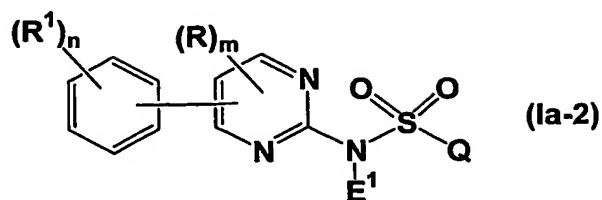
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが挙げられる。

15 一般式 (Ia) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば一般式 (Ia-1)



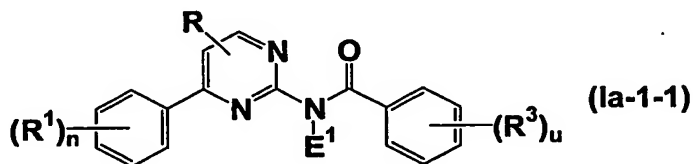
(式中、nは1～5の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わ

す。)で示される化合物、一般式 (Ia-2)

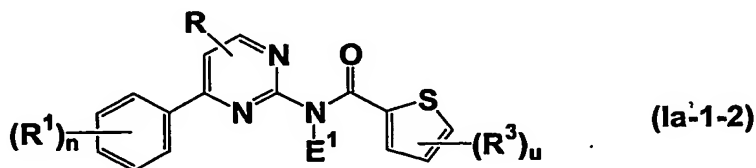


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

一般式 (Ia-1) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば一般式 (Ia-1-1)

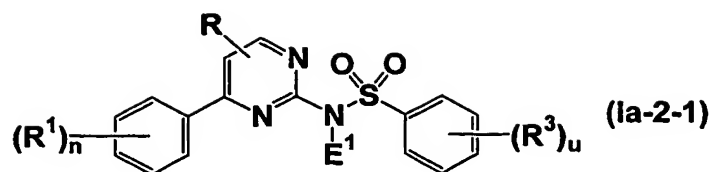


(式中、R³は水素原子または置換基を表わし、uは1~5の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式 (Ia-1-2)

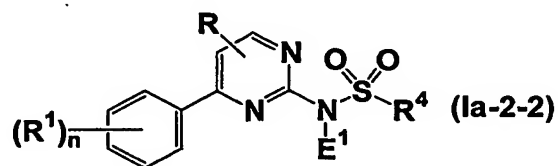


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

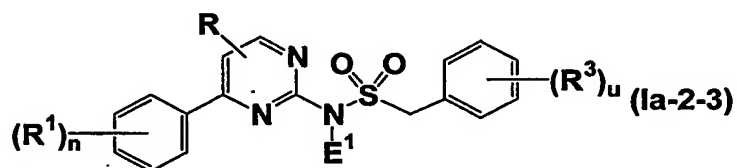
一般式 (Ia-2) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば一般式 (Ia-2-1)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ia-2-2)

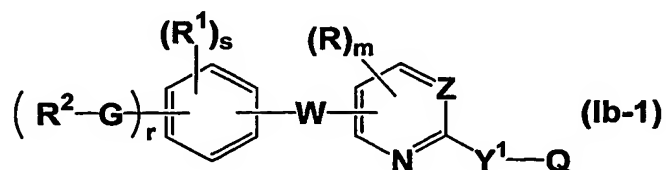


- 5 (式中、R⁴は、前記Qで示される「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ia-2-3)

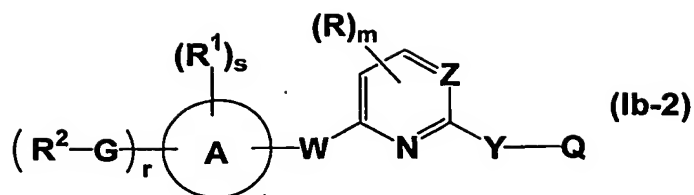


- (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その
10 塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

一般式 (Ib) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば一般式 (Ib-1)

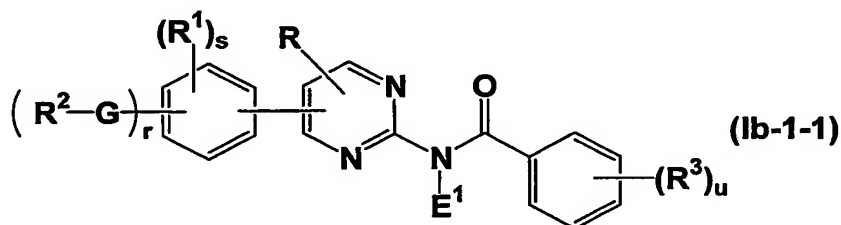


- 15 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ib-2)

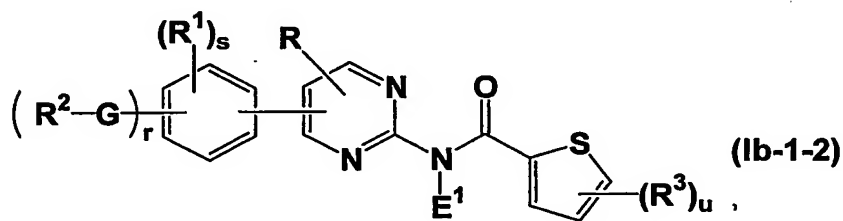


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

- 5 一般式 (Ib-1) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば一般式 (Ib-1-1)

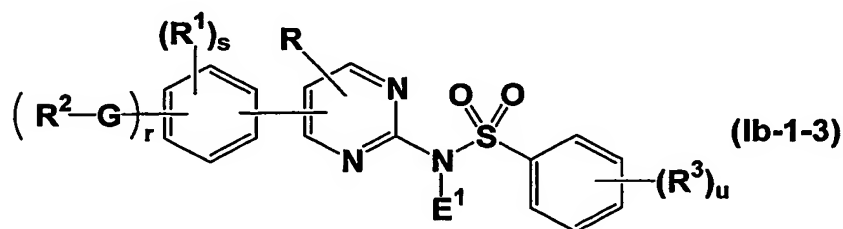


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ib-1-2)

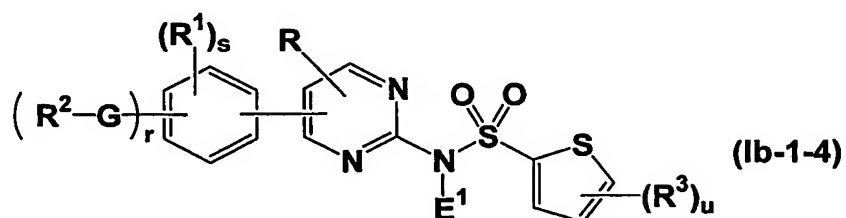


10

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ib-1-3)

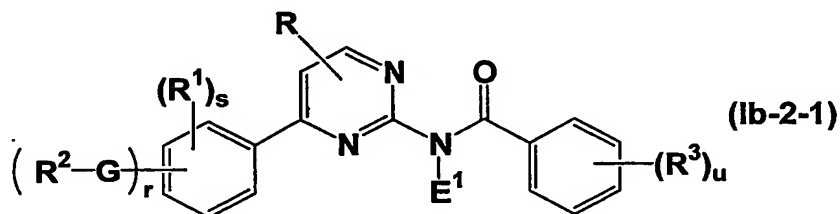


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ib-1-4)

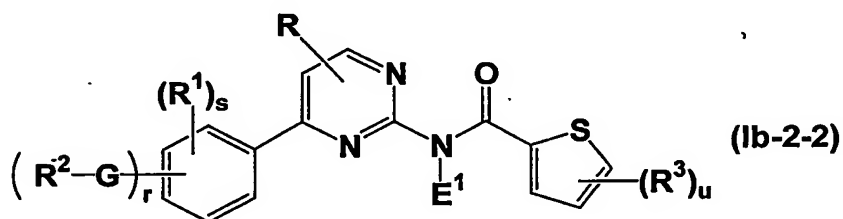


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その
5 塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

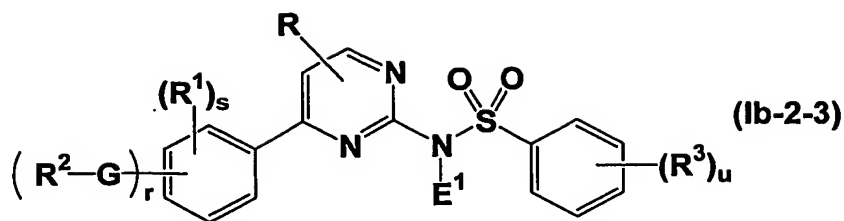
一般式 (Ib-2) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、例えば一般式 (Ib-2-1)



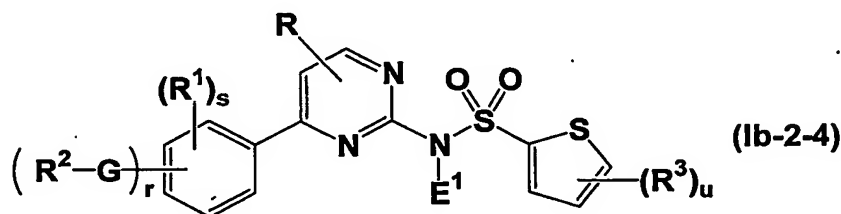
10 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ib-2-2)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ib-2-3)

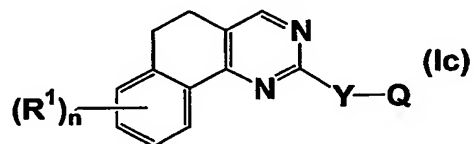


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Ib-2-4)

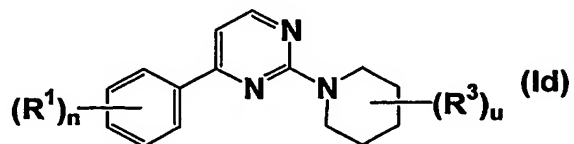


- 5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (Ic)



- 10 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (Id)



- (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグも好ましい。
- 15

より好ましい化合物としては、実施例に示す全ての本発明化合物が挙げられる。

ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防および／または治療剤である組成物を製造するための、好ましい化合物としては、実施例
5 に示す全ての本発明化合物および以下の(1)～(16)に示す化合物が挙げられる。

- (1) N- {4- [2, 5-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド、(2) N- (4-ピリジン-2-イルピリミジン-2-イル) ベンズアミド、(3)
- 10 N- {5- (メチルスルホニル) -4- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-2-イル} アセトアミド、(4) N- [4- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) ピリミジン-2-イル] -4-メチルベンズアミド、(5) N- [4- (5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチエン-2-イル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド、(6)
- 15 2, 2, 2-トリフルオロ-N- [4- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル] アセトアミド、(7) N- [4- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル] アセトアミド、(8) 4-クロロ-N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリン-2-イル) ベンズアミド、(9) N- (5, 6-ジヒ
- 20 ドロベンゾ [h] キナゾリン-2-イル) -4-メトキシベンズアミド、(10) N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリン-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、(11) N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリン-2-イル) -2- [(4-メチルフェニル) スルファニル] アセトアミド、(12) N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリ
- 25 ン-2-イル) -2- (プロピルスルファニル) アセトアミド、(13) N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリン-2-イル) -2- (イソプ

ロピルスルファニル) アセトアミド、(14) 4-アミノ-N-[4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド、(15) N-[4-(3-メチルピラジン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ベンゼンスルホンアミドおよび(16) 4-アミノ-N-(4-チエン-2-イルピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。

[異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれを全て包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、全て本発明に含まれる。

[塩、N-オキシド体および溶媒和物]

一般式(I)で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるもの全てが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩(無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸

塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が
5 挙げられる。

一般式(I)で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、本発明化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

10 一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体等の溶媒和物も含まれる。

15 本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体、上記の溶媒和物に変換することができる。

[プロドラッグ]

一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物
20 をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メ
25 トキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物

等) ; 一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) 等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻「分子設計」163~198 頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (I) で示される化合物に変化するものでもよい。さらに、一般式 (I) で示される化合物は同位元素 (例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等) 等で標識されているもよい。

[薬理活性]

実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。

ラット副腎皮質由来ミトコンドリアにおけるプレグネノロン測定：

ラット副腎皮質由来ミトコンドリアを用いて本発明化合物のステロイド産生能を評価できる。

SD系雄性ラットにシクロヘキシミド 20 mg/mL 溶液 (1 mL) を腹

- 腔内投与し、その5分後に10 IU/mLのアドレノコルチコトロピックホルモン (ACTH) 溶液 (0.3 mL) を腹腔内投与する。ACTH投与20分後に頸椎脱臼を行ない、直ちに両側副腎皮質を摘出する。採取した副腎皮質をバッファーA (組成: トリス塩酸 50 mmol/L ; ショ糖 250 mmol/L ; 1 / 1) 中でホモジナイズした後、2,000 g、4℃で3分間遠心する。得られた上清を 12,500 g、4℃で10分間遠心し、沈渣をバッファーAで2回洗いこんだ後、バッファーB (組成: ショ糖 250 mmol/L ; リン酸カリウムバッファー 10 mmol/L ; トリエタノールアミン 15 mmol/L ; 塩化カリウム 20 mmol/L ; 塩化マグネシウム 5 mmol/L ; トリロスタン: 10 μmol/L ; SU 10603: 10 μmol/L) に懸濁し、実験に用いる。リンゴ酸 (150 mmol/L) 、β-NADP⁺ (5 mmol/L) および本発明化合物を含むアッセイバッファーを37℃で5分間インキュベーションする。その後、ラット副腎皮質由来粗ミトコンドリア画分を添加し、さらに37℃で10分間インキュベーションしてプレグネノロンを産生させる (化合物の最終濃度: 1 μmol/L) 。インキュベーション後、エタノールを加えて反応を停止し、n-ヘキサンを加えて抽出後、蒸発乾固する。残渣をバッファーC (組成: 0.1%ゼラチン; リン酸緩衝塩類溶液) に溶解し、遠心後回収した上清を測定用サンプルとして定量する。 [³H] プレグネノロン (10000 cpm ; 100 μl) 、抗プレグネノロン抗体 (ICN Biomedicals Inc. ; 100 μl) 、サンプル (100 μl) を混和し、4℃で一晩反応させる。反応後、デキストラン/チャコール (200 μl) を加えてよく混和し、氷上で10分間放置した後遠心し、上清の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定する。サンプル中のプレグネノロンは検量線から算出する。
- 25 ストレッサー負荷による脳内プレグネノロン含量増大に対する本発明化合物の影響:

以下に示す方法によって、MBR拮抗薬の脳内ステロイド産生抑制能を確認することができる。

- ウィスター (Wistar) 系雄性ラットを用い、心理的ストレッサーを負荷する (Brain Res., 641, 21-28, 1994)。中央にプラットホームを設けた容器に
- 5 約 10 cm の深さまで水を貯める。無処置群のラットは、投与およびストレッサーを負荷されずに、一方、ストレッサー負荷群のラットは、媒体あるいは化合物を経口投与した 30 分後にラットをプラットホームにのせてストレッサー負荷し、開始 1 時間後に、マイクロウェーブ・アプリーケーター (室町機械株式会社) でマイクロウェーブを照射 (出力: 約 6.5 kW, 照射時間: 0.96s)
- 10 した後、両側海馬を摘出し質量を測定する。海馬をつぶし、これに内部標準物質 (D_4 -プレグネノロン 20 ng)、水 (1 mL)、ジエチルエーテル/ n -ヘキサン (9 : 1) (3 mL) を加えて攪拌する。超音波破碎後、再度攪拌、3,000 rpm で 5 分間遠心し、有機層をパスツールピペットで新しいチューブへ移す。水相を再度ジエチルエーテル/ n -ヘキサン (9 : 1、3 mL)
- 15 L) で抽出操作を行ない、有機層を先の抽出溶液と合わせる。減圧乾固後、残渣を 150 μ l の水/アセトニトリル (1 : 9) で再溶解し、以下の条件で液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC-MS) により測定する。
- LC (液体クロマトグラフィー) : ヒューレットパッカード シリーズ 1100、
カラム : Inertsil ODS-3, 3 μ m, 2.1 ϕ \times 100 mm、
- 20 温度 : 室温、
- 移動相 : 5 mmol/l $CH_3CO_2NH_4$ /MeCN (10 : 90)、
- 流速 : 0.2 mL/min、
- 注入量 : 40 μ l。
- MS (質量分析) : Quattro II (Micromass)、
- 25 イオン化法 : 常圧化学イオン化 (APCI)、
- positive ; Corona : 3.4 kV、

Sheath gas : N_2 (5 0 l / h r) 、

Source temperature : 1 8 0 °C、

Probe temperature : 5 5 0 °C、

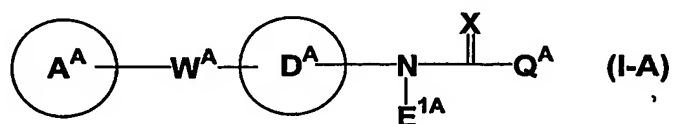
Detection : プレグネノロン (Pregnenolone) : m / z 317.2 (cone : 1 0 V) 、

5 D₄-プレグネノロン (D₄-pregnenolone) : m / z 321.2 (cone : 1 0 V) 。

[本発明化合物の製造方法]

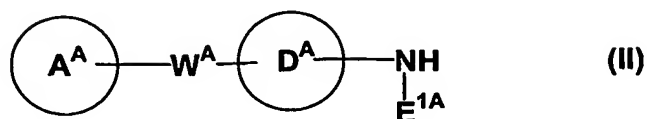
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法、例えばコンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第 2
10 版) (Richard C. Larock 著、John Wiley & Sons Inc、1999) に記載された方法等を適宜改良した、例えば以下に示す方法、または実施例に示す方法を組み合わせることによって製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の薬学的に許容される塩として記載されたものを用いること
15 とができる。

[A] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が $-N(E^1)-C(=X)-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A)



(式中、 A^A 、 Q^A 、 D^A 、 E^{1A} および W^A は、それぞれ前記したA、Q、D、
20 E^1 およびWと同じ意味を表わすが、 A^A 、 Q^A 、 D^A 、 E^{1A} および W^A によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基およびメルカプト基は必要に応じて保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の [1]、[2] または [3] の方法によって製造することができる。

[1] 一般式 (I-A) で示される化合物は、一般式 (II)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応またはチオアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物の反応
10 としては、例えば、(1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば一般式 (III) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、
15 テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (例えば、オキサリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (II) で示される化合物と有機溶媒
20 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等) 中または無溶媒で、 -20°C ~ 還流温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等)

中、相間移動触媒（例えば、テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリ n-オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（例えば、重曹水、水酸化ナトリウム水溶液等）を用いて、一般式
5 (II) で示される化合物と -20°C ~ 還流温度で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば一般式 (III) で示される化合物を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、
10 テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（例えば、ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた混合酸無水物を塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、
15 ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、一般式 (II) で示される化合物と -20°C ~ 還流温度で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば一般式 (III) で示される化合物と一般式 (II) で示される化合物を、有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮
20 合剤（例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC)、

1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピ
リジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物
(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-
ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt)を用いるか用いないで、-20℃
5 ～還流温度で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アル
ゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護
反応は、よく知られており、例えば、(1)アルカリ加水分解、(2)酸性
10 条件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シ
リル基の脱保護反応、(5)金属を用いた脱保護反応、(6)金属錯体を用
いた脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、
15 メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸
化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、
アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム
等)もしくは炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)またはそ
の水溶液あるいはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

20 (2)酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロ
メタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機
酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、
または無機酸(例えば、塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(例えば、
臭化水素/酢酸等)中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下また
25 は非存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

(3)加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(例えば、エーテル

系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

10 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

15 (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば酸性溶媒（例えば、酢酸、pH 4.2～7.2 の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波を照射しながら、0～40℃の温度で行なわれる。

20 (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメド
ン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下または非
25 存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス（例えば、トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、

酢酸パラジウム (II)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

また、上記以外にも、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (T.W.Greene 著、John Wiley & Sons Inc、1999) に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはこれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、

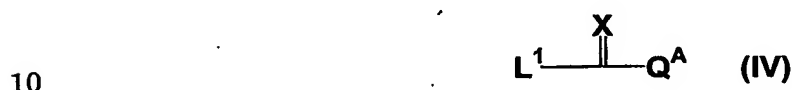
ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基等が挙げられる。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、前記したプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・

5 シンセシスに記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

[2] 一般式 (I-A) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV)



(式中、 L^1 は、ハロゲン原子、イミダゾリル基等の脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

15 一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物の反応は、例えば一般式 (IV) で示される化合物を塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (II) で示される化合物と有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフ

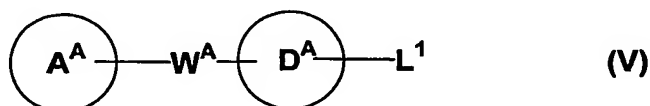
20 ラン、アセトニトリル、酢酸エチル等) 中、 -20°C ～還流温度で反応させることにより行なわれる。また、一般式 (IV) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等) 中、相間移動触媒 (例えば、テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリ n -オクチルメチルアンモニウムクロリド、

25 トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミ

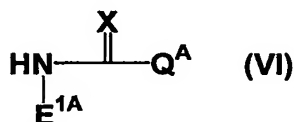
ド等の四級アンモニウム塩等)の存在下または非存在下、アルカリ水溶液(例えば、重曹水、水酸化ナトリウム水溶液等)を用いて、一般式(II)で示される化合物と0~40℃で反応させることにより行なうこともできる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 5 [3] 一般式(I-A)で示される化合物は、一般式(V)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(VI)

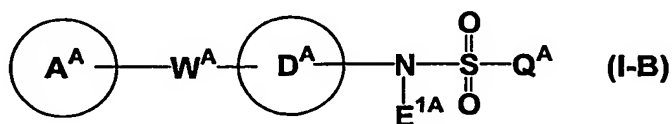


- 10 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

一般式(V)で示される化合物と、一般式(VI)で示される化合物の反応は、前記した一般式(II)で示される化合物と、一般式(IV)で示される化

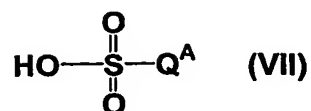
- 15 合物の反応に準じた方法で行なうことができる。

[B] 一般式(I)で示される化合物のうち、Yが-N(E¹)-SO₂-を表わす化合物、すなわち一般式(I-B)



- (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の[1]、[2]または[3]の方法によって製造することができる。
- 20

[1] 一般式 (I-B) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VII)

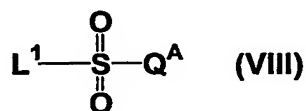


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応
5 に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造
することができる。

一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VII) で示される化合物の反応
は、例えば、(1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる
方法、(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられ、これらの方法は前記した方
10 法に準じて行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[2] 一般式 (I-B) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VIII)

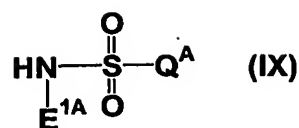


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応
15 に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造
することができる。

一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VIII) で示される化合物の反
応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される
20 化合物の反応に準じた方法で行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

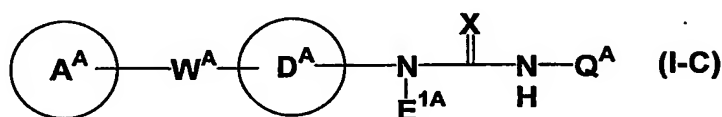
[3] 一般式 (I-B) で示される化合物は、一般式 (V) で示される化合物と、一般式 (IX)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- 5 一般式 (V) で示される化合物と、一般式 (IX) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物の反応に準じた方法で行なうことができる。

[C] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が $-\text{N}(\text{E}^1)-\text{C}(=\text{X})-\text{NH}-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-C)



10

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I-C) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (X)



15

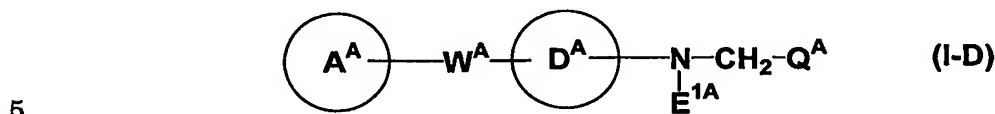
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 20 一般式 (II) で示される化合物と一般式 (X) で示される化合物との反応は、例えば有機溶媒 (例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド等) 中、 0°C ~ 還流温度で行なうことができる。

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

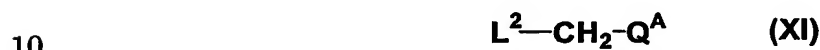
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[D] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が $-N(E^1)-CH_2-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-D)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

一般式 (I-D) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (XI)



(式中、 L^2 はハロゲン原子、メシルオキシ基 (OMs 基)、トシルオキシ基 (OTs 基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (OTf 基)、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ヒドロキシスルホニル基等の脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護

15 反応に付すことによっても製造することができる。

一般式 (II) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物との反応は、例えば有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘ

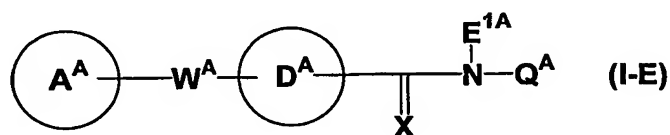
20 キサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、酢酸エチル等) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等) 存在下、および触媒 (例えば、

ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム等)の存在下または非存在下、0℃～還流温度で行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

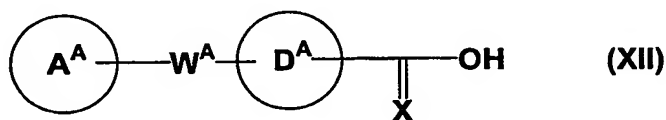
[E] 一般式(I)で示される化合物のうち、Yが-C(=X)-N(E¹)

5 -を表わす化合物、すなわち一般式(I-E)



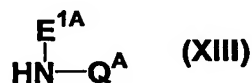
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の[1]または[2]の方法によって製造することができる。

[1] 一般式(I-E)で示される化合物は、一般式(XII)



10

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(XIII)

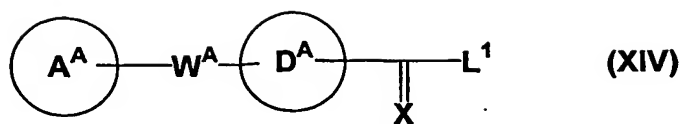


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応
15 に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造
することができる。

一般式(XII)で示される化合物と、一般式(XIII)で示される化合物の反応は、前記した一般式(II)で示される化合物と、一般式(III)で示される化合物の反応に準じた方法で行なうことができる。

20 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[2] 一般式(I-E)で示される化合物は、一般式(XIV)

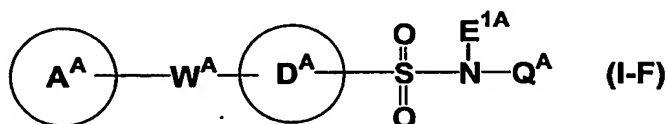


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIII) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 5 一般式 (XIV) で示される化合物と、一般式 (XIII) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物の反応に準じた方法で行なうことができる。

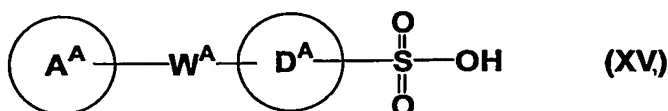
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- [F] 一般式 (I) で示される化合物のうち、Y が $-\text{SO}_2\text{N}(\text{E}^1)-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (I-F)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の [1] または [2] の方法によって製造することができる。

- [1] 一般式 (I-F) で示される化合物は、一般式 (XV)



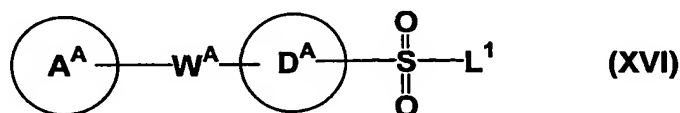
15

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIII) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

- 20 一般式 (XV) で示される化合物と、一般式 (XIII) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VII) で示される化合物の反応に準じた方法で行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

〔2〕一般式（I－F）で示される化合物は、一般式（XVI）

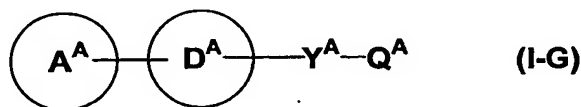


（式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一般式（XIII）で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

一般式（XVI）で示される化合物と、一般式（XIII）で示される化合物の反応は、前記した一般式（II）で示される化合物と、一般式（VIII）で示される化合物の反応に準じた方法で行なうことができる。

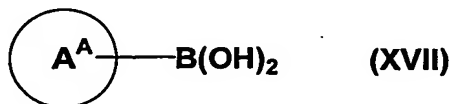
10 保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

〔G〕 一般式（I）で示される化合物のうち、Wが結合手を表わす化合物、すなわち一般式（I－G）



（式中、 Y^{A} は前記したYと同じ意味を表わすが、 Y^{A} によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は必要に応じて保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の〔1〕または〔2〕の方法によって製造することができる。

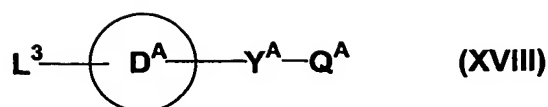
〔1〕一般式（I－G）で示される化合物は、一般式（XVII）



20

（式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一

般式 (XVIII)

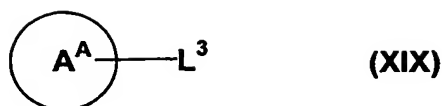


(式中、 L^3 はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護
5 反応に付すことによっても製造することができる。

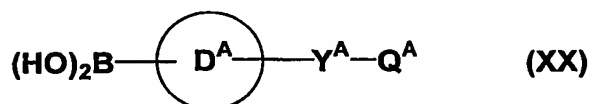
一般式 (XVII) で示される化合物と、一般式 (XVIII) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ベンゼン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトン等) 中、塩基 (ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム等)) もしくはその水溶液、またはこれらの混合物および触媒 (テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($Pd(PPh_3)_4$)、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($PdCl_2(PPh_3)_2$)、酢酸パラジウム ($Pd(OAc)_2$)、パラジウム黒、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) ジクロロパラジウム ($PdCl_2(dppf)_2$)、二塩化ジアリルパラジウム ($PdCl_2(allyl)_2$)、ヨウ化フェニルビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($PhPdI(PPh_3)_2$) 等) 存在下、0~120℃で反応させることにより行われ
10
15
20 る。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

[2] 一般式 (I-G) で示される化合物は、一般式 (XIX)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XX)



- 5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

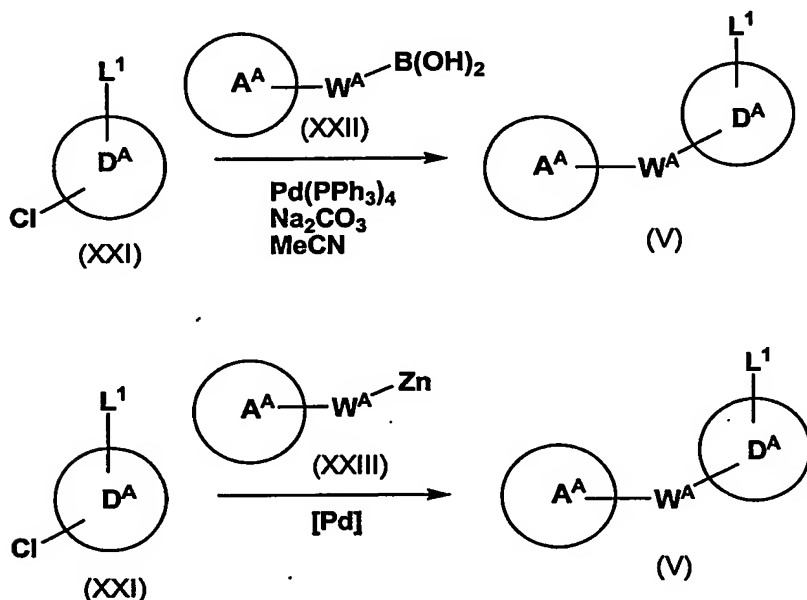
一般式 (XIX) で示される化合物と、一般式 (XX) で示される化合物の反応は、前記した一般式 (XVII) で示される化合物と、一般式 (XVIII) で示される化合物の反応に準じた方法で行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 出発原料または試薬として用いる一般式 (II) ~ (XX) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、前記したコンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズに記載された方法、
 15 あるいはケミッシェ・ベリヒテ (Chem. Ber.), 96, 1505 頁, 1963 年、ケミッシェ・ベリヒテ (Chem. Ber.), 98, 1081 頁, 1965 年、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 53, 4137 頁, 1988 年、
 バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg. Med. Chem. Lett.), 9, 2569~2572 頁, 1999 年、シンレット (Synlett),
 20 2000(6), 829~831 頁、シンセシス (Synthesis), 2001, 55~62 頁、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティー・パーキン・トランザクションズ 1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1), 2002, 1847 頁等に記載の方法を用いることにより容易に製造することができる。

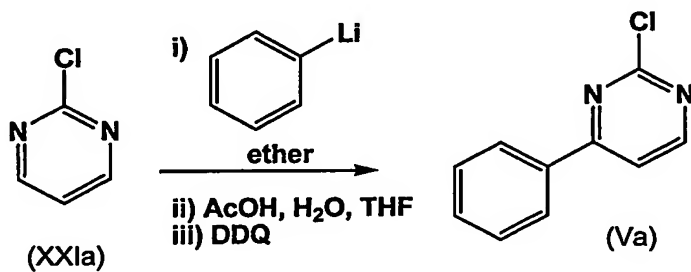
出発原料または試薬として用いる一般式 (V) で示される化合物は、反応工程式 1 に示す工程あるいはそれに準じた工程によっても容易に製造することができる。

反応工程式 1



- 5 また、出発原料または試薬として用いる一般式 (V) で示される化合物のうち、環 A^A がベンゼン環、 W^A が結合手、 D^A がピリミジン環、 L^1 が塩素原子を表わす化合物、すなわち式 (Va) で示される化合物は、反応工程式 2 に示す工程またはそれに準じた工程によっても容易に製造することができる。

反応工程式 2



- 10 反応工程式 1 および 2 中、出発原料または試薬として用いる一般式 (XXI)

または (XXIa) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

各反応工程式中、Phはフェニル基を表わし、Meはメチル基を表わし、Acはアセチル基を表わし、THFはテトラヒドロフランを表わし、DDQ
5 は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

10 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよい
15 し、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[毒性]

一般式 (I) で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[発明の効果]

20 一般式 (I) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略す場合がある。）は、MBRに親和性を有するため、例えばストレスによって誘発あるいは増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患等の予防および／または治療に有用である。

25 ストレスによって誘発あるいは増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患としては、例えば、ストレスに起因する中枢性疾患

- (例えば、不安関連疾患(神経症、心身症、全般性不安障害(GAD)、社会不安障害(SAD)、パニック障害、多動性障害、注意欠陥、人格障害、双極性障害、自閉症等)、睡眠障害、うつ病、反応性うつ病、てんかん、パーキンソン病、パーキンソン症候群、統合失調症、自律神経失調症、ハンチントン病、アルツハイマー病、情動障害、認知障害、偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害、解離性障害、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性疲労症候群、書痙、痙攣性斜頸等)、ストレスに起因する呼吸器系疾患(例えば、喘息、気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患等)、
- 5 ストレスに起因する消化器系疾患(例えば、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢性肝炎、慢性膵炎等)、ストレスに
- 10 起因する循環器系疾患(例えば、本態性高血圧、不整脈、(神経性)狭心症、本態性低血圧、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまい等)、ストレ
- 15 スに起因する泌尿器系・生殖器系疾患(例えば、排尿障害、神経性頻尿(過敏性膀胱)、夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンツ、前立腺症、尿道症候群等)、ストレスに起因する婦人科系疾患(例えば、更年期障害、月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産等)、ストレ
- 20 スに起因する内分泌・代謝系疾患(例えば、神経性食思不振症、摂食障害、拒食症、過食症、バーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖等)、ストレスに起因する眼科系疾患(例えば、眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障、めまい等)、
- 25 ストレスに起因する耳鼻咽喉科系疾患(例えば、耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、吃音、失声症等)、スト
- レスに起因する口腔外科・歯科系疾患(例えば、顎関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしり等)、ストレ

5 スに起因する外科・整形外科系疾患（例えば、術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症、関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛風等）、ストレスに起因する皮膚系疾患（例えば、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚搔痒症、円形脱毛症等）およびストレスに起因するその他の疾患（例えば、癌、全身性エリスマトーデス等）が挙げられる。

本発明化合物は、1) 本発明化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、2) 本発明化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3) 本発明化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせ、併用剤として投与してもよい。

本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

併用する他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1質量部に対し、他の薬剤を0.01～100質量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、

本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明化合物と併用してもよい他の薬剤としては、例えば、抗不安薬（例
5 えば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、チエノジアゼピン系抗不安薬、非ベン
ゾジアゼピン系抗不安薬、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬、タキキニンN
K₁拮抗薬等）、抗うつ薬（例えば、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬、モノ
アミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取込み阻害薬
（SSRI、SNRI）、CRF拮抗薬、タキキニンNK₁拮抗薬、ニューロ
10 テンシン拮抗薬等）、抗パーキンソン薬（例えば、抗コリン薬、ドパミン作
動薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬等）、統合失調治療薬（例えば、ドパ
ミン拮抗薬等）、抗てんかん薬（例えば、バルビツール酸系抗てんかん薬、
ヒダントイン系抗てんかん薬等）、抗めまい薬、喘息治療薬（例えば、気管
支拡張薬、 α 受容体作動薬、 β_2 受容体作動薬、キサンチン誘導体、吸入ステ
15 ロイド、抗コリン薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬等）、消化性潰瘍治療薬
（例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプシン薬、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮
抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、
抗コリン薬、防御因子増強薬、プロスタグランジン誘導体等）、消化管機能
調整薬・消化管運動促進薬（例えば、整腸薬、CCK-A拮抗薬、ニューロ
20 テンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、ムスカリン作動薬、5-HT₄作動薬、
5-HT₃拮抗薬等）、止瀉薬（例えば、止痢薬、オピオイド μ 受容体刺激薬
等）、瀉下薬（例えば、膨張性下剤、塩類下剤、刺激性下剤、親和性ポリア
クリル樹脂等）、血圧降下薬（例えば、カルシウム拮抗薬、 β 受容体遮断薬、
 α_1 受容体遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII
25 受容体遮断薬等）、抗不整脈薬（例えば、ナトリウム拮抗薬、 β 受容体遮断
薬、カリウム拮抗薬、カルシウム拮抗薬等）、強心薬（例えば、ホスホジエ

ステラーゼ阻害薬、強心配糖体、 β 受容体作動薬等）、排尿障害治療薬（例えば、頻尿治療薬、抗コリン薬、ムスカリン作動（拮抗）薬、タキキニン NK_1 拮抗薬、 NK_2 拮抗薬等）等が挙げられる。

5 上記併用剤により予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

本発明化合物の過敏性腸症候群に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗不安薬（例えば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、チエノジアゼピン系抗不安薬、非ベンゾ
10 ジアゼピン系抗不安薬、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬等）、抗うつ薬（例えば、モノアミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取り込み阻害薬（SNRI、SSRI）、CRF拮抗薬、ニューロテンシン拮抗薬、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬等）、抗コリン薬、消化管機能調整薬・
消化管運動促進薬（例えば、整腸薬、CCK-A拮抗薬、ニューロテンシン
15 拮抗薬、オピオイド作動薬、ムスカリン作動薬、 5-HT_4 作動薬等）、止瀉薬（例えば、止痢薬、オピオイド μ 受容体刺激薬等）、瀉下薬（例えば、膨張性下剤、塩類下剤、刺激性下剤、親和性ポリアクリル樹脂等）、粘膜麻痺薬、自律神経調節薬、カルシウム拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、セロトニン拮抗薬（例えば、 5-HT_3 拮抗薬、 5-HT_4 拮抗薬）、ダリフェ
20 ナジン、ポリカルボフィルカルシウム等が挙げられる。

本発明化合物の胃・十二指腸潰瘍に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、消化性潰瘍治療薬（例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプシン薬、制酸薬、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗
25 薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、プロスタグランジン誘導体、メサラジン、サラゾスルファピリジン等）、抗コリン薬、胃粘膜麻酔薬、抗不安薬（例え

ば、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、チエノジアゼピン系抗不安薬、非ベンゾジアゼピン系抗不安薬、セロトニン作動薬、CRF拮抗薬等)、ドパミン拮抗薬等が挙げられる。

本発明化合物の潰瘍性大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完
5 および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メサラジン、サラ
ゾスルファピリジン、消化性潰瘍治療薬(例えば、攻撃因子抑制薬、抗ペプ
シン薬、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、プロトンポ
ンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、プロ
スタグランジン誘導体等)、抗コリン薬、ステロイド薬、5-リボキシゲナ
10 ーゼ阻害剤、抗酸化薬、LTB₄拮抗薬、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子
増強薬、メタロプロテアーゼ阻害剤等が挙げられる。

本発明化合物の胆道ジスキネジーに対する予防および／または治療効果の
補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、セルレイン、
鎮痙薬、COMT(カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)阻害薬、
15 コリン作動薬、抗コリン薬、抗不安薬、利胆薬、抗うつ薬、CKK-A拮抗
薬等が挙げられる。

本発明化合物の空気嚥下症に対する予防および／または治療効果の補完お
よび／または増強のための他の薬剤としては、例えば、整腸薬、抗不安薬、
自律神経調整薬、線維製剤、消化酵素剤、ガス吸着剤、腸管運動促進薬等が
20 挙げられる。

本発明化合物の慢性肝炎に対する予防および／または治療効果の補完およ
び／または増強のための他の薬剤としては、例えば、肝水解物製剤、ポリエ
ンホスファチジルコリン、グリチルリチン製剤、プロトポルフィリンナトリ
ウム、ウルソデオキシコール酸、ステロイド薬、抗コリン薬、制酸薬、プロ
25 パゲルマニウム、脂質過酸化酵素阻害剤等が挙げられる。

本発明化合物の慢性脾炎に対する予防および／または治療効果の補完およ

び／または増強のための他の薬剤としては、例えば、蛋白分解酵素阻害剤、胃酸分泌抑制薬、鎮痙薬（例えば、COMT阻害剤、抗セロトニン薬等）、非ステロイド性消炎鎮痛薬、中枢性鎮痛薬、鎮静薬、消化酵素剤、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、抗うつ薬、胃粘膜局所麻酔薬、消化管機能調整

5 薬（CCK-A拮抗薬）等が挙げられる。

本発明化合物の食道痙攣に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、食道運動機能調整薬、抗不安薬、自律神経調整薬等が挙げられる。

本発明化合物の胃アトニーに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、消化管運動促進薬、消化酵素剤、精神安定薬等が挙げられる。

本発明化合物の機能性消化不良症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、制酸薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、消化管機能調節薬、消化管運動促進薬、抗不安薬、精神安定薬、消化酵素薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、ドパミン拮抗薬等が挙げられる。

抗不安薬としては、例えば、ジアゼパム、オキサゾラム、フルニトラゼパム、アルプラゾラム、エチゾラム、フルタゾラム、ロラゼパム、ロフラゼパム、酸エチル、トフィソパム、クロチアゼパム、ッオリザノール等が挙げられる。

20 三環式抗うつ薬としては、例えば、アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリン、デシプラミン、アモキサピン等が挙げられる。

四環式抗うつ薬としては、例えば、ミアンセリン、マプロチリン等が挙げられる。

25 モノアミン再取り込み阻害薬としては、例えば、トラゾドン、フルボキサミン等が挙げられる。

抗パーキンソン薬としては、例えば、レボドパ、アマンタジン、セレギリン、プロモクリプチン、プラミペキソール、抗コリン薬等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、トリヘキシフェニジル、ビペリデン、臭化イプラトロピウム、臭化メペンゾラート等が挙げられる。

- 5 抗てんかん薬としては、例えば、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、クロナゼパム等が挙げられる。

抗めまい薬としては、例えば、ジフェニドール、ベタヒスチン等が挙げられる。

- 10 喘息治療薬としては、例えば、エフェドリン、オルシプレナリン、サルブタモール、プロカテロール、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、抗コリン薬、吸入ステロイド薬等が挙げられる。

吸入ステロイド薬としては、例えば、ベクロメタゾン、プレドニゾロン等が挙げられる。

抗ペプシン薬としては、例えば、スクラルファート等が挙げられる。

- 15 制酸薬としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミニウム等が挙げられる。

ヒスタミンH₂受容体拮抗薬としては、例えば、ファモチジン、ラニチジン、シメチジン、ロキサチジン等が挙げられる。

抗ガストリン薬としては、例えば、プログルミド等が挙げられる。

- 20 プロトンポンプ阻害薬としては、例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール等が挙げられる。

ムスカリン受容体拮抗薬としては、例えば、ピレンゼピン等が挙げられる。

- 25 防御因子増強薬としては、例えば、ゲファルナート、テブレノン、スクラルファート、アルジオキサ、塩酸セトラキサート、オルノプロスチル等が挙げられる。

プロスタグランジン誘導体としては、例えば、オルノプロスチル、ミソプ

ロストール等が挙げられる。

消化管機能調節薬としては、例えば、シサプリド、ドンペリドン、スルピリド、メトクロプラミド、アロセトロン、マレイン酸トリメブチン等が挙げられる。

- 5 消化管運動促進薬としては、例えば、シサプリド、テガセロド、塩酸ベタネコール等が挙げられる。

止瀉薬としては、例えば、ロペラミド等が挙げられる。

膨張性下剤としては、例えば、メチルセルロース、カルメロース、ラクツロース等が挙げられる。

- 10 塩類下剤としては、例えば、硫酸マグネシウム、酸化マグネシウム等が挙げられる。

刺激性下剤としては、例えば、ピコスルファート、ラクツロース、ヒマシ油、センナ、大黃等が挙げられる。

- 15 血圧降下薬としては、例えば、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、アテノロール、アロチノール、カルテオロール、プロプラノロール、メトプロロール、プラゾシン、カプトプリル、エラナプリル、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム等が挙げられる。

- 20 抗不整脈薬としては、例えば、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、メキシレチン、プロプラノロール、アミオダロン、ベラパミル等が挙げられる。

強心薬としては、例えば、ジギトキシン、ジゴキシン、ドパミン、ドブタミン、アミノフィリン、ミルノリン等が挙げられる。

排尿障害治療薬としては、例えば、オキシブチニン、タムスロシン、プロピベリン等が挙げられる。

- 25 局所麻酔薬としては、例えば、リドカイン、オキセサゼイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸コカイン、塩酸テトラカイン等が挙げられる。

免疫抑制薬としては、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン等が挙げられる。

自律神経調整薬としては、例えば、γオリザノール等が挙げられる。

利胆薬としては、例えば、ウルソデオキシコール酸等が挙げられる。

- 5 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、100 μ g から 1000mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、50 μ g から 500mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。
- 10

- もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。
- 15

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を投与する際には、例えば、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 20 経口投与のための内服用固形剤には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルおよびソフトカプセル等が挙げられる。

- このような内服用固形剤においては、例えば1種または2種以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシ
- 25

ウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤には、例えば、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含まれる。このような液剤においては、1種または2種以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含含有していてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらは1種または2種以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物質を基剤に混和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、

高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（例

えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 5 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤(例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿润剤(例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(例えば、
- 10 カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
- 15 1種または2種以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの1種または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 20 リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、1種または2種以上の活性物を水、アルコール(例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの1種または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- 25 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例え

ば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶
5 剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、1 種または 2 種以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補
10 助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。
- 15 非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、1 種または 2 種以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤また
20 は注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（例えば、ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（例えば、クエン酸ナトリ
25 ウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最

終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 5 非経口投与のための吸入剤には、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 10 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

- 15 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

- 20 非経口投与のためその他の組成物としては、1種または2種以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

- 25 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されてい

るカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRは¹H NMRの測定値であり、NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示し、特に断わらない場合は、重クロロホルム (CDCl₃) を用いた。

- 5 本明細書中に用いた化合物名は、一般的に IUPAC の規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Name (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製) または ACD/Name パッチ (登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製) を用いるか、または、IUPAC 命名法に準じて命名したものである。

- 10 実施例 1 : (2E) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - オン

- アセトフェノン (1.2 g, 10.0mmol) と N, N - ジメチルホルムアミド
ジメチルアセタール (1.2 g, 10.0mmol) を耐圧管に入れ、密封してマイ
クロウェーブ (300W, 150℃) を 6 分間照射した。反応終了後、反応
15 液を濃縮した後、酢酸エチル - ヘキサンにて再結晶し、以下の物性値を有する
標題化合物 (1.25 g) を得た。

TLC : R_f 0.22 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR : δ 7.93-7.86 (m, 2H), 7.81 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.49-7.33 (m, 3H),
5.71 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.3-2.7 (br, 6H)。

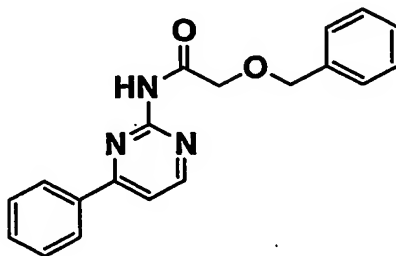
- 20 実施例 2 : 4 - フェニル - 2 - アミノピリミジン

- 実施例 1 で製造した化合物 (1.15 g, 6.55mmol) 、炭酸グアニジン (8
85 mg, 4.90mmol) およびエタノール (6 mL) を耐圧管に入れ、密
封してマイクロウェーブ (300W, 150℃, 6 min × 3 回) を照射し
た。反応終了後、反応液に水を加え析出物をろ取、乾燥し、以下の物性値を
25 有する標題化合物 (1.036 g) を得た。

TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR : δ 8.36 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 5.1 (brs, 2H)。

実施例 3 : 2 - (ベンジルオキシ) - N - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) アセトアミド



5

実施例 2 で製造した化合物 (342 mg, 2.0 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に、室温でベンジルオキシアセチルクロリド (0.35 mL, 2.2 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液に、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残さを酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (580 mg) を得た。

10 TLC : R_f 0.41 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR : δ 4.23 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.44 (m, 9H), 8.09 (m, 2H), 8.71 (d, $J = 5.31$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)。

15 実施例 3 (1) ~ (68)

アセトフェノンまたはその代わりに相当するケトン、ベンジルオキシアセチルクロリドまたはその代わりに相当する酸クロリドを用いて、実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下に示す本発明化合物を得た。

20 実施例 3 (1) : 2 - フェノキシ - N - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) アセトアミド

TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR: δ 4.81 (s, 2 H), 7.06 (m, 3 H), 7.36 (m, 2 H), 7.49 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.53 (m, 3 H), 8.10 (m, 2 H), 8.73 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H)。

実施例 3 (2) : N- [4- (4-メチルフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

5 TLC : R f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.43 (s, 3 H), 7.16 (dd, J=4.94, 3.84 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.87 Hz, 2 H), 7.44 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=5.03, 1.19 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=3.84, 1.10 Hz, 1 H), 8.03 (m, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.68 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (3) : N- [4- (4-メチルフェニル) ピリミジン-2-イル]

10 ベンズアミド

TLC : R f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.41 (s, 3 H), 7.29 (d, J=8.06 Hz, 2 H), 7.41 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.52 (m, 3 H), 7.96 (m, 4 H), 8.64 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H)。

実施例 3 (4) : N- [4- (4-メチルフェニル) ピリミジン-2-イル]

15 フェノキシアセトアミド

TLC : R f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.44 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 7.06 (m, 3 H), 7.35 (m, 4 H), 7.45 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 8.69 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H)。

20 実施例 3 (5) : 2- (ベンジルオキシ) -N- [4- (4-メチルフェニル) ピリミジン-2-イル] アセトアミド

TLC : R f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.43 (s, 3 H), 4.23 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 7.37 (m, 8 H), 7.99 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 8.67 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.06 (s, 1 H)。

25 実施例 3 (6) : N- {4- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R f 0.49 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR : δ 7.18 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.78 (m, 2 H), 8.35 (m, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.78 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

- 5 実施例 3 (7) : N- { 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-2-イル } ベンズアミド

TLC : R f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.58 (m, 5 H), 7.79 (m, J=7.87 Hz, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 8.31 (m, J=8.24 Hz, 1 H), 8.36 (m, 1 H), 8.70 (m, 1 H), 8.80 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

- 10 実施例 3 (8) : 2-フェノキシ-N- { 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-2-イル } アセトアミド

TLC : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 4.80 (s, 2 H), 7.06 (m, 3 H), 7.36 (m, 2 H), 7.52 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.66 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=7.87 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.79 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H)。

- 15 実施例 3 (9) : N- [4 - (4-シアノフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R f 0.15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 20 NMR : δ 7.18 (dd, J=4.94, 3.84 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=5.03, 1.01 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J=3.84, 1.10 Hz, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 8.27 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.78 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

実施例 3 (10) : N- [4 - (4-シアノフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : R f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 25 NMR : δ 7.57 (m, 4 H), 7.79 (m, 2 H), 7.97 (m, 2 H), 8.22 (m, 2 H), 8.76 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H)。

実施例 3 (1 1) : N- [4- (2-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

T L C : R f 0.66 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR : δ 7.18 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.62 (m, J=5.13, 5 1.28 Hz, 2 H), 7.74 (dd, J=3.75, 1.19 Hz, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.72 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (1 2) : N- [4- (2-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

T L C : R f 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR : δ 7.19 (ddd, J=11.76, 8.19, 0.92 Hz, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.54 (m, 5 H), 7.97 (m, 2 H), 8.23 (m, 1 H), 8.73 (m, J=5.31 Hz, 2 H)。

実施例 3 (1 3) : N- [4- (2-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -2-フェノキシアセトアミド

T L C : R f 0.56 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR : δ 4.80 (s, 2 H), 7.04 (m, 3 H), 7.20 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=5.31, 1.83 Hz, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 8.74 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H)。

実施例 3 (1 4) : 2- (ベンジルオキシ) -N- [4- (2-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] アセトアミド

20 T L C : R f 0.73 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR : δ 4.22 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 7.35 (m, 6 H), 7.48 (m, 1 H), 7.60 (dd, J=5.31, 1.83 Hz, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 8.72 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.08 (s, 1 H)。

実施例 3 (1 5) : N- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

25

T L C : R f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.20 (m, 3 H), 7.43 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 7.63 (dd, $J=4.94$, 1.10 Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J=3.84$, 1.10 Hz, 1 H), 8.16 (m, 2 H), 8.62 (br. s., 1 H), 8.69 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H)。

5 実施例 3 (16) : N- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.19 (m, 2 H), 7.43 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.97 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 8.71 (m, $J=5.13$ Hz, 2 H)。

10 実施例 3 (17) : N- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] -2-フェノキジアセトアミド

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 4.79 (s, 2 H), 7.05 (m, 3 H), 7.21 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.44 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 8.13 (m, 2 H), 8.72 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 9.04 (s, 1 H)。

15 実施例 3 (18) : 2- (ベンジルオキシ) -N- [4- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] アセトアミド

TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 4.22 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 7.39 (m, 6 H), 8.11 (m, 2 H), 8.70 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 9.08 (s, 1 H)。

20 実施例 3 (19) : N- [4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 6.94 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 7.17 (dd, $J=4.94$, 3.84 Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J=5.31$, 1.83 Hz, 1 H), 7.63 (dd, $J=4.94$, 1.10 Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J=3.66$, 1.10 Hz, 1 H), 8.37 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.70 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H)。

25 実施例 3 (20) : N- [4- (2, 4-ジフルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : R f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 6.94 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 7.57 (m, 4 H), 7.97 (m, 2 H), 8.31 (m, 1 H), 8.70 (m, 2 H)。

5 実施例 3 (2 1) : N- [4- (2-クロロフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.15 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.61 (dd, J=5.03, 1.19 Hz, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.76 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

10 実施例 3 (2 2) : N- [4- (2-クロロフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : R f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.51 (m, 7 H), 7.70 (m, 1 H), 7.95 (m, 2 H), 8.77 (m, 2 H)。

15 実施例 3 (2 3) : N- [4- (2-クロロフェニル) ピリミジン-2-イル] -2-フェノキシアセトアミド

TLC : R f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 4.78 (s, 2 H), 7.03 (m, 3 H), 7.34 (m, 2 H), 7.42 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.69 (dd, J=6.04, 3.30 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 9.06 (s, 1 H)。

20 実施例 3 (2 4) : N- [4- (4-クロロフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R f 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

25 NMR : δ 7.17 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.63 (dd, J=5.03, 1.19 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=3.75, 1.19 Hz, 1 H), 8.09 (m, 2 H), 8.54 (s, 1 H), 8.71 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (2 5) : N- [4- (4-クロロフェニル) ピリミジン-2-イル]

ル] ベンズアミド

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.54 (m, 6 H), 7.98 (m, 2 H), 8.07 (m, 2 H), 8.74 (m, J=5.31 Hz, 2 H)。

- 5 実施例 3 (26) : N- [4- (4-クロロフェニル) ピリミジン-2-イル] -2-フェノキシアセトアミド

TLC : Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 4.79 (s, 2 H), 7.06 (m, 3 H), 7.36 (m, 2 H), 7.48 (m, 3 H), 8.06 (m, 2 H), 8.73 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.04 (s, 1 H)。

- 10 実施例 3 (27) : N- [4- (3-ブロモフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : Rf 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR : δ 7.17 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.75 (dd, J=3.75, 1.19 Hz, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 8.27 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.75 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (28) : N- [4- (3-ブロモフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : Rf 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 20 NMR : δ 7.39 (t, J=7.87 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.59 (m, 4 H), 7.99 (m, 3 H), 8.25 (t, J=1.83 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.77 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (29) : N- [4- (4-メトキシフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 25 NMR : δ 3.89 (s, 3 H), 7.02 (m, 2 H), 7.16 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=4.94, 1.10 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=3.75,

1.19 Hz, 1 H), 8.11 (m, 2H), 8.47 (s, 1 H), 8.65 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (30) : N- [4- (4-メトキシフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : Rf 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 NMR : δ 3.88 (s, 3 H), 7.00 (m, 2 H), 7.39 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.53 (m, 3 H), 7.96 (m, 2 H), 8.07 (m, 2 H), 8.64 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H)。

実施例 3 (31) : N- [4- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : Rf 0.12 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR : δ 3.97 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.98 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=4.94, 1.10 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8.42, 2.01 Hz, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.66 (d, J=5.49 Hz, 1 H)。

15 実施例 3 (32) : N- [4- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : Rf 0.52 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR : δ 3.96 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.96 (d, J=8.42 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.66 (dd, J=8.42, 2.01 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.96 (m, 2H), 8.65 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H)。

20 実施例 3 (33) : N- {4- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : Rf 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.22 (dd, J=4.94, 3.84 Hz, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.85 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=5.13, 1.10 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=3.84, 1.10 Hz, 1 H), 8.37 (m, 2 H), 8.82 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 11.11 (s, 1 H)。

25 実施例 3 (34) : N- {4- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル]

ピリミジン-2-イル} ベンズアミド

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.34 (m, J=8.06 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.97 (m, 2 H), 8.15 (m, 2 H), 8.72 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H)。

5 実施例 3 (35) : N- [4- (2, 5-ジメトキシフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : R_f 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR : δ 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.96 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.97, 3.11 Hz, 1 H), 7.53 (m, 3 H), 7.65 (d, J=3.11 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.96 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 8.70 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

10 実施例 3 (36) : N- [4- (2, 5-ジメトキシフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR : δ 3.87 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.96 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.97, 2.92 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=5.03, 1.19 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=3.84, 1.10 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.68 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (37) : N- [4- (2, 5-ジイソプロポキシフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

20 TLC : R_f 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR : δ 1.30 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 1.35 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 4.51 (m, 2 H), 6.95 (m, 2 H), 7.15 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.73 (dd, J=3.84, 1.10 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.67 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

25 実施例 3 (38) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R f 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR : δ 6.59 (m, 2 H), 7.17 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.55 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=4.94, 1.10 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=3.84, 1.10 Hz, 1 H), 7.79 (m, 1H), 8.55 (s, 1 H), 8.75 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

5 実施例 3 (39) : N- [4- (3-ニトロフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R f 0.63 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR : δ 7.19 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=5.03, 1.19 Hz, 1 H), 7.73 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=3.75, 1.19
10 Hz, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.54 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.82 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.95 (t, J=2.01 Hz, 1 H)。

実施例 3 (40) : N- [4- (3-ニトロフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : R f 0.61 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR : δ 7.58 (m, 4 H), 7.72 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 8.38 (m, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.83 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.95 (t, J=1.92 Hz, 1 H)。

実施例 3 (41) : N- [4- (3-ニトロフェニル) ピリミジン-2-イル] -2-フェノキシアセトアミド

20 TLC : R f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR : δ 4.79 (s, 2 H), 7.06 (m, 3 H), 7.37 (m, 2 H), 7.58 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.73 (t, J=8.06 Hz, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.49 (m, J=7.87, 1.10 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.94 (t, J=2.01 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H)。

25 実施例 3 (42) : 2- (ベンジルオキシ) -N- [4- (3-ニトロフェニル) ピリミジン-2-イル] アセトアミド

TLC : R f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR : δ 4.22 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 7.39 (m, 5 H), 7.55 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.72 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 8.47 (m, 1 H), 8.81 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.94 (t, J=2.01 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H)。

実施例 3 (43) : N- [4- (4-ニトロフェニル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.23 (dd, J=4.94, 3.84 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=5.13, 1.10 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=3.75, 1.01 Hz, 1 H), 8.40 (m, 2 H), 8.50 (m, 2 H), 8.90 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 11.24 (s, 1 H)。

10 実施例 3 (44) : N- [4- (4-ニトロフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : Rf 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) ;

NMR : δ 7.58 (m, 4 H), 7.99 (m, 2 H), 8.33 (m, 4 H), 8.74 (s, 1 H), 8.82 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

15 実施例 3 (45) : N- {4- [3- (アセチルアミノ) フェニル] ピリミジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : Rf 0.53 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR : δ 2.22 (s, 3 H), 7.16 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.62 (dd, J=5.13, 1.10 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.74 (dd, J=3.84, 1.10 Hz, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 8.23 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.65 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

実施例 3 (46) : N- {4- [3- (アセチルアミノ) フェニル] ピリミジン-2-イル} ベンズアミド

TLC : Rf 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 10) ;

25 NMR : δ 2.22 (s, 3 H), 7.52 (m, 6 H), 7.78 (m, J=7.69 Hz, 2 H), 7.97 (m, 2 H), 8.24 (m, 1 H), 8.70 (m, J=5.31 Hz, 2 H)。

実施例 3 (47) : N- {4- [4- (アセチルアミノ) フェニル] ピリミ

ジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.19 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 2.08 (s, 3 H), 7.22 (m, 1 H), 7.75 (m, 3 H), 7.90 (d, J=4.94 Hz, 1 H), 8.17 (m, 3 H), 8.72 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H),
 5 11.02 (s, 1 H)。

実施例 3 (48) : N- {4- [4- (アセチルアミノ) フェニル] ピリミジン-2-イル} ベンズアミド

TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 10) ;

NMR : δ 2.22 (s, 3 H), 7.43 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.54 (m, 4 H), 7.67 (d, J=8.60 Hz, 2 H), 7.97 (m, 2 H), 8.09 (m, 2 H), 8.68 (m, J=5.31 Hz, 2 H)。
 10

実施例 3 (49) : N- [4- (1-ナフチル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.14 (dd, J=4.94, 3.84 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.58 (m, 4 H), 7.70 (m, 2 H), 7.96 (m, 2 H), 8.24 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.84 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。
 15

実施例 3 (50) : N- [4- (1-ナフチル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.39 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.54 (m, 6 H), 7.69 (m, 1 H), 7.96 (m, 4 H), 8.25 (m, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.86 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。
 20

実施例 3 (51) : N- [4- (2-ナフチル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.18 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.59 (m, 4 H), 7.77 (dd, J=3.75, 1.19 Hz, 1 H), 7.94 (m, 3 H), 8.21 (dd, J=8.60, 1.83 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H),
 25

8.64 (d, J=1.65 Hz, 1 H), 8.76 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (5 2) : N- [4- (2-ナフチル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 NMR : δ 7.54 (m, 6 H), 7.92 (m, 5 H), 8.14 (dd, J=8.70, 1.74 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 8.70 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.96 (s, 1 H)。

実施例 3 (5 3) : N- [4- (6-メトキシ-2-ナフチル) ピリミジン-2-イル] チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 3.91 (s, 3 H), 7.24 (m, 2 H), 7.41 (d, J=2.56 Hz, 1 H), 7.95 (m, 4 H), 8.19 (dd, J=3.84, 1.10 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J=8.60, 1.83 Hz, 1 H), 8.77 (m, 2 H), 11.09 (s, 1 H)。

実施例 3 (5 4) : N- [4- (6-メトキシ-2-ナフチル) ピリミジン-2-イル] ベンズアミド

15 TLC : R_f 0.76 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR : δ 3.96 (s, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 7.56 (m, 4 H), 7.86 (m, J=8.33 Hz, 2 H), 8.00 (m, 2 H), 8.16 (dd, J=8.70, 1.92 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.74 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

20 実施例 3 (5 5) : N- (4-フェニルピリミジン-2-イル) チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R_f 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 7.15 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.61 (dd, J=5.03, 1.19 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J=3.75, 1.19 Hz, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 8.66 (m, 1 H), 8.70 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

25 実施例 3 (5 6) : N-ベンゾイル-N- (4-フェニルピリミジン-2-イル) ベンズアミド

TLC : R f 0.75 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR : δ 7.43 (m, 10 H), 7.76 (m, 2 H), 7.88 (m, 4 H), 8.66 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 3 (57) : N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリン-2-
5 イル) チオフェン-2-カルボキサミド

TLC : R f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR : δ 2.96 (m, 4 H), 7.16 (dd, J=5.03, 3.75 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H),
7.41 (m, 2 H), 7.60 (dd, J=4.94, 1.10 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=3.75, 1.19 Hz, 1
H), 8.35 (m, 1 H), 8.49 (m, 2 H)。

10 実施例 3 (58) : N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリン-2-
イル) -N- (チオフェン-2-イルカルボニル) チオフェン-2-カルボ
キサミド

TLC : R f 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR : δ 2.96 (m, 4 H), 7.02 (dd, J=4.94, 3.84 Hz, 2 H), 7.29 (m, 3 H),
15 7.60 (m, 4 H), 8.04 (dd, J=7.60, 1.56 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H)。

実施例 3 (59) : N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリン-2-
イル) ベンズアミド

TLC : R f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR : δ 2.95 (m, 4 H), 7.45 (m, 6 H), 7.97 (m, 2 H), 8.31 (m, 1 H), 8.51
20 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。

実施例 3 (60) : N-ベンゾイル-N- (5, 6-ジヒドロベンゾ [h]
キナゾリン-2-イル) ベンズアミド

TLC : R f 0.77 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR : δ 2.90 (m, 4 H), 7.37 (m, 9 H), 7.88 (m, 5 H), 8.43 (s, 1 H)。

25 実施例 3 (61) : N- (4-フェニルピリミジン-2-イル) ベンズアミ
ド

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1)。

NMR : δ 8.80-8.63 (m, 2 H), 8.16-8.05 (m, 2 H), 8.01-7.96 (m, 2 H), 7.64-7.43 (m, 7 H)。

実施例 3 (62) : N-ベンゾイル-N-[4-(4-メチルフェニル)ピ
5 リミジン-2-イル] ベンズアミド

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

NMR : δ 2.38 (s, 3 H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.35-7.51 (m, 7H), 7.68 (d, 8.1 Hz, 2 H), 7.85-7.89 (m, 4 H), 8.62 (d, J=5.1 Hz, 1 H)。

実施例 3 (63) : N-[4-(4-メチルフェニル)ピリミジン-2-イ
10 ル]-N-(チオフェン-2-イルカルボニル) チオフェン-2-カルボキ
サミド

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

NMR : δ 2.39 (s, 3 H), 7.01 (dd, J=4.8, 1.2 Hz, 2 H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 2
H), 7.50 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.58-7.62 (m, 4 H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2 H),
15 8.67 (d, J=5.4 Hz, 1 H)。

実施例 3 (64) : N-[4-(4-シアノフェニル)ピリミジン-2-イ
ル]-2-フェノキシアセトアミド

NMR : δ 4.77 (s, 2 H), 6.99-7.13 (m, 3 H), 7.31-7.43 (m, 2 H), 7.52 (d,
J=5.13 Hz, 1 H), 7.78-7.87 (m, 2 H), 8.19-8.29 (m, 2 H), 8.80 (d, J=5.31 Hz,
20 1 H), 9.11 (s, 1 H)。

実施例 3 (65) : N-[4-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-2-
イル]-2-フェノキシアセトアミド

NMR : δ 3.89 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 6.97-7.10 (m, 5 H), 7.30-7.40 (m, 2
H), 7.42 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 8.04-8.15 (m, 2 H), 8.66 (d, J=5.31 Hz, 1 H),
25 9.00 (s, 1 H)。

実施例 3 (66) : 2-フェノキシ-N-{4-[4-(トリフルオロメト

キシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} アセトアミド

NMR : δ 4.79 (s, 2 H), 6.98-7.13 (m, 3 H), 7.31-7.43 (m, 4 H), 7.47 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 8.09-8.22 (m, 2 H), 8.75 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 9.06 (s, 1 H).

実施例 3 (67) : N- [4- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリミジン
5 -2-イル] -2-フェノキシアセトアミド

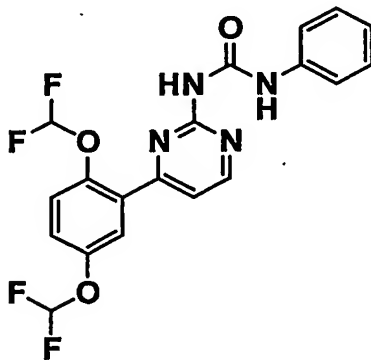
NMR : δ 3.97 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 6.97 (d, $J=8.42$ Hz, 1 H), 7.01-7.11 (m, 3 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 7.44 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 7.67 (dd, $J=8.42, 2.20$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H).

10 実施例 3 (68) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェ
ニル] ピリミジン-2-イル} -5-クロロチオフェン-2-カルボキサミ
ド

TLC : R_f 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2)。

15 NMR : δ 8.74 (d, $J=5$ Hz, 1 H), 8.45 (br s, 1 H), 7.78-7.73 (m, 1 H), 7.55 (d, $J=5$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=5$ Hz, 1 H), 7.33-7.23 (m, 2 H), 6.98 (d, $J=5$ Hz, 1 H), 6.58 (t, $J=75$ Hz, 1 H), 6.57 (t, $J=75$ Hz, 1 H).

実施例 4 : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピ
リミジン-2-イル} -N'-フェニルウレア



20 4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] -2-ピリミジン

アミン (100 mg, 0.33 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、室温でイソシアナトベンゼン (38 μ L, 0.35 mmol) を加え、一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲル
5 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (87 mg) を得た。

TLC : R_f 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 6.54 (m, 2 H), 7.10 (t, J=7.41 Hz, 1 H), 7.34 (m, 4 H), 7.44 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.67
10 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 11.25 (s, 1 H)。

実施例 4 (1) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N'-イソプロピルウレア

イソシアナトベンゼンの代わりに 2-イソシアナトプロパンを用いて実施例 4 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物
15 を得た。

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.26 (d, J=6.41 Hz, 6 H), 4.10 (m, 1 H), 6.52 (m, 2 H), 7.29 (d, J=1.65 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=5.12 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.64 (t, J=1.65 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=8.60 Hz, 1 H)。

20 実施例 5 (1) ~ (7)

アセトフェノンの代わりに相当するケトン、ベンジルオキシアセチルクロリドの代わりに相当するスルホン酸クロリドを用いて実施例 1 \rightarrow 実施例 2 \rightarrow 実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下に示す本発明化合物を得た。

25 実施例 5 (1) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} メタンスルホンアミド

TLC : R f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 3.49 (s, 3 H), 6.55 (m, 2 H), 7.29 (d, J=1.46 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 8.69 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H)。

実施例 5 (2) : N- { 4 - [2, 5 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ
5 ル] ピリミジン - 2 - イル } ベンゼンスルホンアミド

TLC : R f 0.28 (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR : δ 6.52 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 7.56 (m, 5 H), 8.14 (m, 2 H), 8.77 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 10.94 (s, 1 H)。

実施例 5 (3) : N- { 4 - [2, 5 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ
10 ル] ピリミジン - 2 - イル } - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド

TLC : R f 0.28 (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR : δ 2.41 (s, 3 H), 6.52 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.06 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.42 Hz, 2 H), 8.68 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.84 (s, 1 H)。

15 実施例 5 (4) : N- { 4 - [2, 5 - ビス (ジフルオロメトキシ) フェニ
ル] ピリミジン - 2 - イル } - 1 - フェニルメタンスルホンアミド

TLC : R f 0.41 (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR : δ 4.86 (s, 2 H), 6.57 (m, 2 H), 7.30 (m, 7 H), 7.55 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 8.54 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H)。

20 実施例 5 (5) : N- { 4 - [2, 5 - ビス (2, 2, 2 - トリフルオロエ
トキシ) フェニル] ピリミジン - 2 - イル } ベンゼンスルホンアミド

TLC : R f 0.36 (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR : δ 4.37 (m, 4 H), 6.91 (d, J=9.15 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=8.97, 3.30 Hz, 1 H), 7.55 (m, 4 H), 7.63 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 8.15 (m, 2 H), 8.64 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.76 (s, 1 H)。
25

実施例 5 (6) : N- { 4 - [2, 5 - ビス (2, 2, 2 - トリフルオロエ

トキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -4-メチルベンゼンスルホン
アミド

TLC : R_f 0.36 (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR : δ 2.41 (s, 3 H), 4.37 (m, 4 H), 6.91 (d, J=9.15 Hz, 1 H), 7.04 (dd,
5 J=8.97, 3.30 Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.57 (d, J=3.30 Hz, 1 H), 7.62 (d,
J=5.49 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 8.63 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 9.74 (s,
1 H)。

実施例 5 (7) : N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエ
トキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} メタンスルホンアミド

10 TLC : R_f 0.24 (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR : δ 3.48 (s, 3 H), 4.41 (m, 4 H), 6.96 (d, J=9.15 Hz, 1 H), 7.11 (dd,
J=9.15, 3.11 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=3.11 Hz, 1 H),
8.66 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H)。

実施例 6 (1) ~ (6)

15 アセトフェノンの代わりに相当するケトンを用いて、実施例 1 → 実施例 2
で示される方法と同様に操作して、以下に示す化合物を得た。

実施例 6 (1) : 4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピ
リミジン-2-アミン

TLC : R_f 0.40 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

20 NMR : δ 5.11 (s, 2 H), 6.51 (m, 2 H), 7.08 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.24 (m, 2
H), 7.64 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

実施例 6 (2) : 4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)
フェニル] -2-ピリミジンアミン

TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

25 NMR : δ 4.36 (m, 4 H), 5.06 (s, 2 H), 6.94 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 7.04 (dd,
J=8.97, 3.30 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=3.30 Hz, 1 H),

8.35 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

実施例 6 (3) : 4 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ピリミジン - 2 - ア
ミン

T L C : R f 0.23 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

5 NMR : δ 3.83 (s, 6 H), 5.05 (bs, 2 H), 6.91-6.99 (m, 2 H), 7.23-7.24 (m, 1 H), 7.45 (dd, J=2.8, 0.7 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H)。

実施例 6 (4) : 4 - (2, 5 - ジイソプロポキシフェニル) ピリミジン -
2 - アミン

T L C : R f 0.52 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR : δ 1.27 (d, J=6.0 Hz, 6 H), 1.33 (d, J=6.2 Hz, 6 H), 4.32-4.44 (m, 1 H), 4.47-4.58 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 6.90-6.91 (m, 2 H), 7.33 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.43-7.45 (m, 1 H), 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1 H)。

実施例 6 (5) : 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (ジフル
オロメトキシ) フェノール

15 T L C : R f 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (DMSO - d_6) : δ 6.94 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.13 (t, J=74.7 Hz, 1 H), 7.15-7.24 (m, 1 H), 7.28 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 13.7 (s, 1 H)。

20 実施例 6 (6) : 2 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4 - (ジフル
オロメトキシ) フェニル チオフェン - 2 - カルボキシレート

T L C : R f 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

25 NMR : δ 4.91 (s, 2 H), 6.57 (t, J=73.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=4.9, 3.8 Hz, 1 H), 7.23-7.38 (m, 2 H), 7.61 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=4.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=3.8, 1.3 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1 H)。

実施例 7 (1) ~ (14)

アセトフェノンまたはその代わりに相当するケトンを、ベンジルオキシアセチルクロリドの代わりに相当する酸クロリドまたはスルホン酸クロリドを用いて、実施例1→実施例2→実施例3で示される方法と同様に操作して、以下に示す本発明化合物を得た。

- 5 実施例7 (1) : N-(4-フェニルピリミジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.54 (m, 8 H), 8.00 (m, 4 H), 8.53 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

- 10 実施例7 (2) : N-{4-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-2-イル} ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 7.39 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.56 (m, 4 H), 7.77 (d, J=7.69 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.06 Hz, 1 H), 8.18 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.71 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.89 (s, 1 H)。

- 15 実施例7 (3) : N-[4-(2-クロロフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 20 NMR : δ 7.45 (m, 7 H), 7.59 (m, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 8.70 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 10.29 (s, 1 H)。

実施例7 (4) : N-[4-(4-フルオロフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 25 NMR (DMSO-d₆) : δ 7.36 (t, J=8.79 Hz, 2 H), 7.59 (m, 4 H), 8.04 (m, 4 H), 8.54 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 11.91 (s, 1 H)。

実施例7 (5) : N-[4-(4-メチルフェニル) ピリミジン-2-イル]

ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 2.36 (s, 3 H), 7.31 (d, J=8.06 Hz, 2 H), 7.57 (m, 4 H), 7.89 (m, 2 H), 8.00 (m, 2 H), 8.50 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 11.90 (s, 1 H)。

- 5 実施例 7 (6) : N- [4- (4-シアノフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.59 (m, 3 H), 7.72 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.02 (m, 4 H), 8.16 (m, 2 H), 8.65 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 12.03 (s, 1 H)。

- 10 実施例 7 (7) : N- [4- (2, 5-ジイソプロポキシフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 15 NMR : δ 1.29 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 1.37 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 4.51 (m, 2 H), 6.89 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J=8.97, 2.93 Hz, 1 H), 7.52 (m, 4 H), 7.77 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 8.17 (m, 2 H), 8.57 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 10.08 (s, 1 H)。

実施例 7 (8) : N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -1-フェニルメタンスルホンアミド

- 20 TLC : R_f 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 4.43 (m, 4 H), 4.86 (s, 2 H), 6.97 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=8.97, 3.11 Hz, 1 H), 7.32 (s, 5 H), 7.70 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=3.11 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H)。

- 25 実施例 7 (9) : N- [4- (2, 5-ジメトキシフェニル) ピリミジン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.31 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR : δ 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.93 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.62 (d, J=3.30 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 8.16 (m, 2 H), 8.67 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 10.99 (m, 1 H)。

5 実施例 7 (10) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -3-メチルベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.36 (s, 3 H), 6.16 - 6.84 (m, 2 H), 7.17 - 7.32 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.52 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=2.56 Hz, 1 H), 7.84 - 8.01 (m, 2 H), 8.72 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 10.38 (s, 1 H)。

10 実施例 7 (11) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -3, 5-ジメチルベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR : δ 2.31 (s, 6 H), 6.16 - 6.84 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.51 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 8.70 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 10.14 (s, 1 H)。

実施例 7 (12) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -3, 5-ジクロロベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 NMR : δ 6.19 - 6.87 (m, 2 H), 7.20 - 7.37 (m, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 2 H), 7.68 (d, J=2.38 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=1.83 Hz, 2 H), 8.68 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 9.84 (s, 1 H)。

実施例 7 (13) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -4- (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド

25 TLC : Rf 0.13 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 3.07 (s, 3 H), 6.23 - 6.92 (m, 2 H), 7.26 (d, J=8.96 Hz, 1 H),

7.32 (dd, $J=8.96, 2.93$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.08 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H), 8.35 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H), 8.72 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H), 10.56 (s, 1 H)。

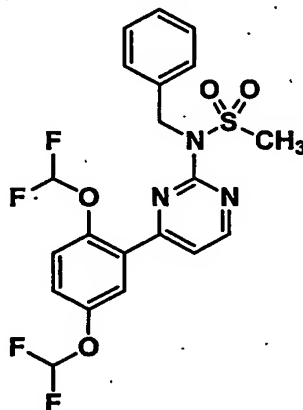
実施例 7 (14) : N- { 4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル } アセトアミド

5 TLC : R_f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 2.56 (s, 3 H), 4.30-4.45 (m, 4 H), 6.96 (d, $J=8.97$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=8.97, 3.30$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J=3.30$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.61 (d, $J=5.31$ Hz, 1H)。

実施例 8 : N-ベンジル-N- { 4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ)

10 フェニル] ピリミジン-2-イル } メタンスルホンアミド



実施例 5 (1) で製造した化合物 (75 mg, 0.20 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に炭酸カリウム (41 mg, 0.30 mmol) およびベンジルブロマイド (28 μ L, 0.24 mmol) を加え、原料が消失するまで、室温で撹拌した。反応液をヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒
15 で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (64 mg) を得た。

TLC : R_f 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 3.46 (s, 3 H), 5.44 (s, 2 H), 6.49 (m, 2 H), 7.20-7.36 (m, 5 H), 7.41 (m, 2 H), 7.53 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.65 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

5 実施例 8 (1) ~ (5)

実施例 5 (1) で製造した化合物の代わりに実施例 5 (2) または実施例 7 (9) で製造した化合物を、ベンジルブロマイドの代わりに相当するハライド化合物を用いて、実施例 8 で示される方法と同様に操作して、以下に示す本発明化合物を得た。

- 10 実施例 8 (1) : N- [4- (2, 5-ジメトキシフェニル) ピリミジン-2-イル] -N-メチルベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

- 15 NMR : δ 3.76 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.92 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 8.07 (m, 2 H), 8.43 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 8 (2) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-エチルベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 20 NMR : δ 1.52 (t, J=6.96 Hz, 3 H), 4.41 (q, J=6.96 Hz, 2 H), 6.12 - 6.86 (m, 2 H), 7.13 - 7.28 (m, 2 H), 7.34 - 7.67 (m, 5 H), 7.97 - 8.11 (m, 2 H), 8.51 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

実施例 8 (3) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-プロピルベンゼンスルホンアミド

TLC : R_f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 25 NMR : δ 1.04 (t, J=7.41 Hz, 3 H), 1.86 - 2.03 (m, 2 H), 4.22 - 4.33 (m, 2 H), 6.13 - 6.82 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.37 - 7.47 (m, 3 H), 7.48 -

7.56 (m, 1 H), 7.58 (d, $J=2.56$ Hz, 1 H), 7.96 - 8.12 (m, 2 H), 8.50 (d, $J=5.13$ Hz, 1 H)。

実施例 8 (4) : N- { 4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル } -N-イソブチルベンゼンスルホンアミド

5 TLC : R f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

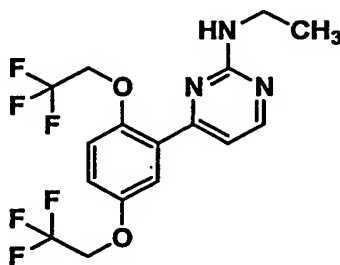
NMR : δ 1.04 (d, $J=6.59$ Hz, 6 H), 2.29 - 2.48 (m, 1 H), 4.18 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H), 6.05 - 6.89 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.35 - 7.46 (m, 3 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.63 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 8.49 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H)。

10 実施例 8 (5) : N- { 4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル } -N- (2-メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミド

TLC : R f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR : δ 3.42 (s, 3 H), 3.83 (t, $J=6.13$ Hz, 2 H), 4.56 (t, $J=6.13$ Hz, 2 H), 6.12 - 6.83 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.35 - 7.48 (m, 3 H), 7.49 - 7.63 (m, 2 H), 8.03 - 8.15 (m, 2 H), 8.51 (d, $J=5.31$ Hz, 1 H)。

実施例 9 : 4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] -N-エチル-2-ピリミジンアミン



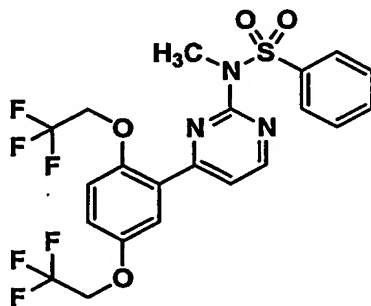
20 実施例 7 (14) で製造した化合物 (205 mg, 0.50 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (38 mg, 1.00 mmol) を室温に加え、1 時間攪拌した。反応液に t-ブチル

メチルエーテルを加え、氷冷下、2 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.25mL) をゆっくり加え、室温で30分間攪拌した。反応液をセライト (商品名) でろ過し、ろ液をトープチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (107mg) を得た。

TLC : R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.28 (t, J=7.14 Hz, 3 H), 3.52 (m, 2 H), 4.35 (m, 4 H), 5.09 (s, 1 H), 6.94 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.79, 3.12 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=3.12 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例10 : N- { 4 - [2, 5 -ビス (2, 2, 2 -トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン - 2 -イル } - N -メチルベンゼンスルホンアミド



15

実施例5 (5) で製造した化合物 (100mg, 0.20mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (1mL) および無水テトラヒドロフラン (0.2mL) 混合溶液に、氷冷下水酸化ナトリウム (60% in oil, 12mg, 0.30mmol) を加え、氷冷下で5分間、および室温で5分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (15 μ L, 0.24mmol) を加え、原料が消失するまで、室温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（85 mg）を得た。

- 5 TLC : R_f 0.28（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；
NMR : δ 3.77 (s, 3 H), 4.35 (m, 4 H), 6.90 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=8.97, 3.11 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.53 (m, 3 H), 8.03 (m, 2 H), 8.50 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 10 (1) ～ (3)

- 10 実施例 5 (5) で製造した化合物の代わりに実施例 5 (2)、実施例 5 (6) または実施例 7 (14) で製造した化合物を、ヨウ化メチルまたはその代わりにエチルプロマイドを用いて、実施例 10 で示される方法と同様に操作して、以下に示す本発明化合物を得た。

- 実施例 10 (1) : N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロ
15 エトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N, 4-ジメチルベンゼン
スルホンアミド

- TLC : R_f 0.28（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；
NMR : δ 2.38 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.36 (m, 4 H), 6.91 (d, J=9.15 Hz, 1
H), 7.04 (dd, J=9.15, 3.11 Hz, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.53 (d, J=5.31 Hz, 1 H),
20 7.60 (d, J=3.11 Hz, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 8.50 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

- 実施例 10 (2) : N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェ
ニル] ピリミジン-2-イル} -N-メチルベンゼンスルホンアミド

- TLC : R_f 0.32（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；
NMR : δ 3.77 (s, 3 H), 6.49 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.49 (m, 5 H), 8.03
25 (m, 2 H), 8.53 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

実施例 10 (3) : N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロ

エトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-エチルアセトアミド

TLC: R_f 0.61 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

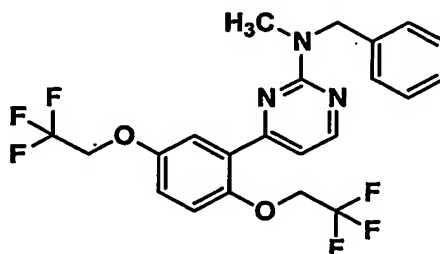
NMR: δ 1.28 (t, J=6.96 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 4.30-4.48 (m, 4 H), 6.96 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.97, 3.30 Hz, 1 H), 7.68-7.75 (m, 2 H),
 5 8.67 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 11: 4-[2, 5-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-2-クロロピリミジン

実施例 6 (2) で製造した化合物 (367 mg, 1.0 mmol)、酢酸 (5 mL) および濃塩酸 (2 mL) の混合物に、-30°C で亜硝酸ナトリウム (1
 10 38 mg, 2.0 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液をトルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 3) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (250.8 mg) を得た。
 TLC: R_f 0.62 (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 2) ;

15 NMR: δ 4.41 (m, 4 H), 6.96 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.1, 3.2 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=5.3 Hz, 1 H)。

実施例 12: N-ベンジル-4-[2, 5-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-N-メチル-2-ピリミジンアミン



20

実施例 11 で製造した化合物 (80 mg, 0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびジメチルホルムアミド (2 mL) の混合溶液に N-

メチルベンジルアミン (50 mg, 0.41 mmol) を加え、75℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (102.5 mg) を得た。

TLC : R_f 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR : δ 3.25 (s, 3 H), 4.17 (m, 2 H), 4.31 (q, J=8.06 Hz, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 6.92 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 7.15 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.29 (m, 5 H), 7.48 (s, 1 H), 8.40 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

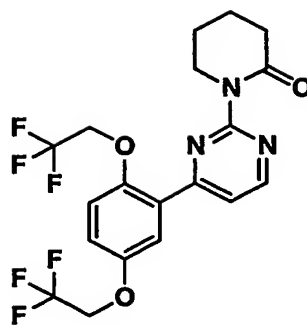
実施例 12 (1) : N-ベンジル-4-[2, 5-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-2-ピリミジンアミン

N-メチルベンジルアミンの代わりにベンジルアミンを用いて、実施例 12 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

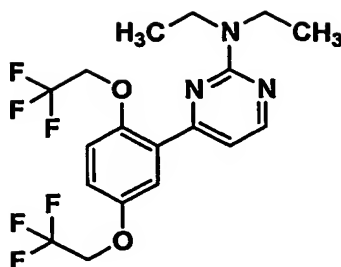
TLC : R_f 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR : δ 4.29 (m, 4 H), 4.70 (d, J=5.86 Hz, 2 H), 5.55 (t, J=5.68 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 7.20 (d, J=5.13 Hz, 1 H), 7.33 (m, 5 H), 7.46 (d, J=3.11 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=5.13 Hz, 1 H)。

実施例 13 : 1-{4-[2, 5-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2-イル}-2-ピペリジノン



- 実施例 6 (2) で製造した化合物 (180 mg, 0.50 mmol) の無水ピリジン (1.5 mL) 溶液に 5-ブロモペンタノイルクロライド (80 μ L, 0.60 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗
- 5 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、粗精製物の N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -5-ブロモペンタンアミド (132 mg) を得た。次いで、先得られた粗精製物を無水ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、無水テ
- 10 トラヒドロフラン (1 mL) を加えた後、水素化ナトリウム (60% in oil, 11 mg, 0.27 mmol) を加え、原料が消失するまで、攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (103 mg) を得た。
- 15 TLC : R_f 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
- NMR : δ 2.00 (m, 4 H), 2.66 (t, J=6.13 Hz, 2 H), 3.97 (t, J=6.22 Hz, 2 H), 4.38 (m, 4 H), 6.95 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=9.16, 3.30 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=3.30 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.77 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。
- 実施例 14 : 4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フ
- 20 エニル] -N, N-ジエチル-2-ピリミジンアミン



実施例 10 (3) で製造した化合物 (80 mg, 0.18 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、60℃で $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 錯体 (684 μL , 0.73 mmol) を滴下し、7 分間攪拌した。反応液に
 5 氷-1 N 塩酸を加え、攪拌後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 → 5 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (7.5 mg) を得た。

10 TLC : R_f 0.64 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR : δ 1.24 (t, J=7.05 Hz, 6 H), 3.69 (q, J=7.08 Hz, 4 H), 4.35 (m, 4 H), 6.94 (d, J=8.97 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=8.97, 3.11 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=3.11 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=5.31 Hz, 1 H)。

実施例 14 (1) : 4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] -2- (ピペリジン-1-イル) ピリミジン (化合物 A) および
 15 5- ({4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} アミノ) -1-ペンタノール (化合物 B)

実施例 10 (3) で製造した化合物の代わりに実施例 13 で製造した化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を
 20 有する本発明化合物を得た。

化合物 A

TLC : R_f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.49-1.79 (m, 6 H), 3.78-3.95 (m, 4 H), 4.20-4.49 (m, 4 H), 6.94 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 6.97-7.08 (m, 2 H), 7.59 (d, $J=3.11$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=5.13$ Hz, 1 H)。

化合物 B

5 TLC : R f 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR : δ 1.39-1.81 (m, 6 H), 3.41-3.57 (m, 2 H), 3.67 (t, $J=6.41$ Hz, 2 H), 4.22-4.49 (m, 4 H), 5.18 (t, $J=5.40$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=8.97$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J=8.97, 3.12$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=5.13$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=3.12$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=5.13$ Hz, 1 H)。

10 実施例 15 (1) ~ (3)

実施例 2 で製造した化合物の代わりに相当するアミン化合物を、ベンジルオキシアセチルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロライドを用いて、実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の本発明化合物を得た。

実施例 15 (1) : N- (6-フェニルピリジン-2-イル) ベンゼンスル

15 ホンアミド

TLC : R f 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR : δ 7.21 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=7.69$ Hz, 1 H), 7.48 (m, 7 H), 7.67 (m, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 7.96 (m, 2 H)。

実施例 15 (2) : N- (4-フェニルピリジン-2-イル) ベンゼンスル

20 ホンアミド

TLC : R f 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.18 (dd, $J=5.77, 1.37$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J=0.92$ Hz, 1 H), 7.57 (m, 9 H), 7.90 (m, 2 H), 8.06 (d, $J=6.04$ Hz, 1 H)。

実施例 15 (3) : N- [6- (2, 5-ジメトキシフェニル) ピリジン-

25 2-イル] ベンゼンスルホンアミド

TLC : R f 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR: δ 3.82 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.99 (m, 4 H), 7.11 (dd, J=2.20, 1.10 Hz, 1 H), 7.47 (m, 3 H), 7.61 (dd, J=8.70, 7.41 Hz, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 11.43 (m, 1 H)。

実施例 16: N-[6-(2,5-ジメトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例 5 (5) で製造した化合物の代わりに実施例 15 (3) で製造した化合物を用いて、実施例 10 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.40 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) ;

10 NMR: δ 3.34 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.86 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 7.10 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.58 (m, 4 H), 7.71 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.81 (m, 1 H)。

生物学的実施例 1: 受容体結合実験

ラット脳膜標品を用いて、MBR に対する本発明化合物の親和性を測定した。なお、本発明の測定法は以下の如く本発明化合物を評価するために測定精度の向上および測定感度の改良を加えたものである。ウイスター (Wistar) 系雄性ラットを断頭して全脳を摘出した後、小脳を取り除いた。氷冷した 50 mmol/L トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズした後、遠心し得られた沈渣を洗いこんだ後、再懸濁して約 1 mg/mL となるように調製したものを、結合実験に用いるラット脳膜標品とした。結合実験は MBR 選択的リガンドとして [³H]PK11195 を用いて行なった。なお、PK11195 は MBR 選択的リガンド (1-(2-クロロフェニル)-N-メチル-N-(1-メチルプロピル)-3-イソキノリンカルボキサミド) としてヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.), 119, 153 ~167 頁, 1985 年に記載されている。

飽和実験において全結合量を求める場合は、膜標品、種々の濃度の

[³H]PK11195、最終濃度 0.5vol%のジメチルスルホキシド (DMSO) およ
び 50 mmol/L トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を混和し (全量 200 μ
l)、室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合
は、DMSOの代わりに最終濃度 20 μmol/L の PK11195 を加えて1時
5 間インキュベーションした。ハーベスターを用いて 0.3% ポリエチレンイミン
で前処置した GF/B フィルター上に急速ろ過し、50 mmol/L トリス
-塩酸緩衝液 (pH 7.4) で2回洗浄した。フィルターを乾燥後、放射活性を
液体シンチレーションカウンターにて測定した。結合実験により得られたデ
ータについて、解析ソフト KELL (Ver.6, BIOSOFT) を用いてスキャッ
10 チャード (Scatchard) 解析を行ない、解離定数 (K_D 値) を求めた。

競合実験において全結合量を求める場合は、膜標品、最終濃度 0.5 あるいは
1 nmol/L の [³H]PK11195、最終濃度 0.5vol% の DMSO および 50
mmol/L トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を混和し (全量 200 μl)、
室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合は、D
15 MSOのかわりに最終濃度 20 μmol/L の PK11195 を加え、また本発明
化合物の親和性を求める場合は DMSO の代わりに最終濃度 10 pmol/L
~ 1 μmol/L の本発明化合物の DMSO 溶液を加えてインキュベ
ーションした。1時間後に、上記の方法で吸引ろ過し、フィルター上の放射活性
を液体シンチレーションカウンターにて測定した。得られたデータから、
20 [³H]PK11195 の特異的結合量を 50% にまで抑制するために必要な本発明化
合物の濃度 (IC_{50} 値) を求めた。阻害定数 (K_i 値) は、 K_D 値と IC_{50} 値
を用いてチェン (Cheng) とプルソフ (Prusoff) の式 (バイオケミカル・フ
アルマコロジー (Biochem. Pharmacol.), 22, 3099~3108 頁, 1973 年) に従
い算出した。

25 その結果、本発明化合物は MBR に対して高い親和性を有することが明らか
となった。

例えば、実施例 3 (46) の化合物の K_i 値は $0.36 \mu\text{mol/L}$ であり、
実施例 5 (2) の化合物の K_i 値は $0.01 \mu\text{mol/L}$ であった。

生物学的実施例 2 : 抗ストレス作用の検討

ウィスター (Wistar) 系雄性ラットを用い、心理的ストレスを負荷した (ブレイン・リサーチ (Brain Res.), 641, 21~28 頁, 1994 年)。中央に
5 プラットホームを設けた容器に約 10 cm の深さまで水を貯めた。媒体あるいは本発明化合物 (実施例 17 の化合物を 10 mg/kg の用量で経口投与した 30 分後にストレス負荷を開始し、1 時間後に脱糞数を数えた (各群 10 匹)。投与および、ストレスを負荷しなかったラットは 1 時間に
10 ほとんど脱糞をすることはなかった。一方、ストレス負荷した媒体処置群には顕著な脱糞が認められた (平均 8.2 個)。しかし、本発明化合物は媒体処置群より有意に脱糞数を抑制することが判明した (平均 6.4 個)。この結果から、本発明化合物が抗ストレス作用を有することが明らかとなった。

製剤例 1 :

15 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

・ N- {4- [3- (アセチルアミノ) フェニル] ピリミジン-2-イル} ベンズアミド (100 g)

・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) (20.0 g)

20 ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) (10.0 g)

・ 微結晶セルロース (870 g)

製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、 5 mL ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20
25 mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

・ N- {4- [3- (アセチルアミノ) フェニル] ピリミジン-2-イル}

ベンズアミド (200 g)

・マンニトール (2 kg)

・蒸留水 (50 L)

5 産業上の利用可能性

本発明化合物は、以下に示すような医薬品への適用が可能である。

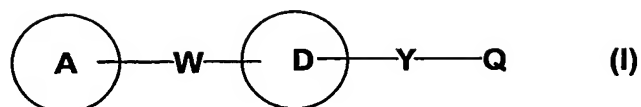
一般式 (I) で示される本発明化合物は、MBRに親和性を有するため、例えばストレッサーによって誘発あるいは増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患等の予防および／または治療薬として有用である。

ストレッサーによって誘発あるいは増悪および／または再燃される疾患やストレスに起因する疾患としては、例えば、ストレスに起因する中枢性疾患 (例えば、不安関連疾患 (神経症、心身症、全般性不安障害 (GAD)、社会不安障害 (SAD)、パニック障害、多動性障害、注意欠陥、人格障害、双極性障害、自閉症等)、睡眠障害、うつ病、反応性うつ病、てんかん、パーキンソン病、パーキンソン症候群、統合失調症、自律神経失調症、ハンチントン病、アルツハイマー病、情動障害、認知障害、偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害、解離性障害、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性疲労症候群、書痙、痙攣性斜頸等)、ストレスに起因する呼吸器系疾患 (例えば、喘息、気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患等)、ストレスに起因する消化器系疾患 (例えば、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢性肝炎、慢性膵炎等)、ストレスに起因する循環器系疾患 (例えば、本態性高血圧、不整脈、(神経性)狭心症、本態性低血圧、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまい等)、ストレ

- スに起因する泌尿器系・生殖器系疾患（例えば、排尿障害、神経性頻尿（過敏性膀胱）、夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンツ、前立腺症、尿道症候群等）、ストレスに起因する婦人科系疾患（例えば、更年期障害、月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産等）、ストレスに起因する内分泌・代謝系疾患（例えば、神経性食思不振症、摂食障害、拒食症、過食症、パーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖等）、ストレスに起因する眼科系疾患（例えば、眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障、めまい等）、ストレスに起因する耳鼻咽喉科系疾患（例えば、耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、吃音、失声症等）、ストレスに起因する口腔外科・歯科系疾患（例えば、顎関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしり等）、ストレスに起因する外科・整形外科系疾患（例えば、術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症、関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛風等）、ストレスに起因する皮膚系疾患（例えば、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚掻痒症、円形脱毛症等）およびストレスに起因するその他の疾患（例えば、癌、全身性エリスマトーデス等）が挙げられる。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



- 5 (式中、環Aは置換基を有していてもよい環状基を表わし、Qは置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Dは置換基を有していてもよい環状基を表わし、Wは結合手または主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わし、Yは主鎖の原子数1～4のスペーサーを表わす。) で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくは
- 10 その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

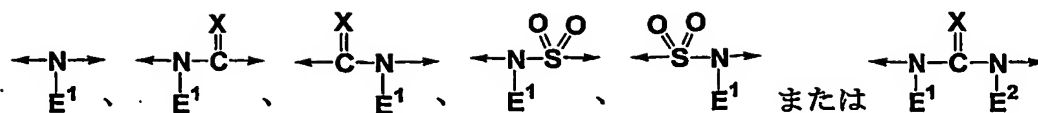
2. 環Aが、置換基を有していてもよい、(1) C3～10の単環または二環式炭素環、または(2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～10員の単環または二環式複素環で
- 15 ある請求の範囲1記載の化合物。

3. 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲2記載の化合物。

- 20 4. Wが結合手である請求の範囲1記載の化合物。

5. Yが水素結合受容基を含む主鎖の原子数1～4のスペーサーである請求の範囲1記載の化合物。

6. Yが



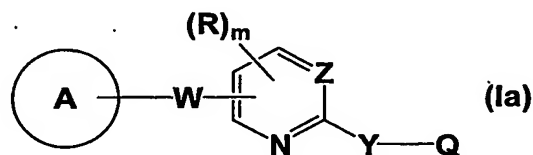
(式中、 E^1 および E^2 はそれぞれ独立して水素原子または置換基を表わし、
Xは酸素原子または硫黄原子を表わし、左向きの矢印は環Dと結合し、右向
5 きの矢印はQと結合することを表わす。)である請求の範囲1記載の化合物。

7. 環Dが、置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄
原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～10員の単環または
二環式複素環である請求の範囲1記載の化合物。

10

8. 環Dが、置換基を有していてもよいピリジン環またはピリミジン環で
ある請求の範囲7記載の化合物。

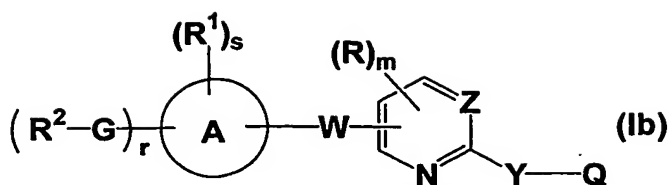
9. 一般式 (Ia)



15

(式中、Zは炭素原子または窒素原子を表わし、Rは水素原子または置換基
を表わし、mは1～3の整数を表わし、その他の記号は請求の範囲1と同じ
意味を表わす。)で示される請求の範囲8記載の化合物。

20 10. 一般式 (Ib)

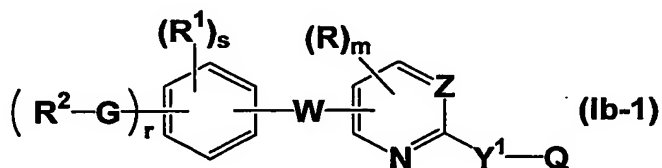


(式中、 R^1 は水素原子または置換基を表わし、 R^2 は1～5個のハロゲン原子で置換されたC1～6アルキル基を表わし、Gは—O—または—S—基を表わし、 r は1～2の整数を表わし、 s は1～4の整数を表わすが、 r および s の和は5以下であり、その他の記号は請求の範囲1および9と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲9記載の化合物。

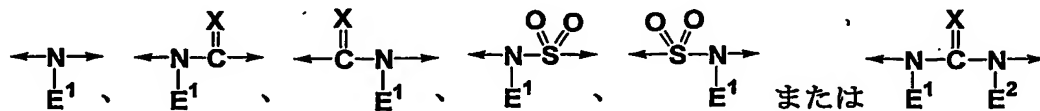
11. R^2 が1～5個のフッ素原子で置換されたC1～2アルキル基である請求の範囲10記載の化合物。

10

12. 一般式 (Ib-1)



(式中、 Y^1 は



15 を表わし、その他の記号は請求の範囲1、6および10と同じ意味を表わす。
ただし、(1) N —{4—[2, 5-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2-イル}— N' —フェニルウレア、(2) N —{4—[2, 5-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]ピリミジン-2-イル}— N' —(4-クロロフェニル)ウレア、(3) N

ー {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル]
 ピリミジン-2-イル} -N'- (3-クロロフェニル) ウレア、および (4)
 N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル]
 ピリミジン-2-イル} -2-チオフェンカルボキサミドは除く。) で示さ
 5 れる請求の範囲10記載の化合物。

13. (1) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル]
 ピリミジン-2-イル} チオフェン-2-カルボキサミド、 (2) N- {4-
 ー [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル}
 10 -N'-イソプロピルウレア、 (3) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロ
 メトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} メタンスルホンアミド、 (4)
 N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-
 2-イル} ベンゼンスルホンアミド、 (5) N- {4- [2, 5-ビス (ジ
 フルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -1-フェニルメタ
 15 ンスルホンアミド、 (6) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ)
 フェニル] ピリミジン-2-イル} -4-メチルベンゼンスルホンアミド、
 (7) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミ
 ジン-2-イル} -3-メチルベンゼンスルホンアミド、 (8) N- {4-
 [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル}
 20 -3, 5-ジメチルベンゼンスルホンアミド、 (9) N- {4- [2, 5-
 ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -3, 5-
 ジクロロベンゼンスルホンアミド、 (10) N- {4- [2, 5-ビス (2,
 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} ベンゼ
 ンスルホンアミド、 (11) N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリ
 25 フルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -4-メチルベンゼ
 ンスルホンアミド、 (12) N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリ

- フルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-メチルベンゼ
 ンスルホンアミド、(13) N- {4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリ
 フルオロエトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N, 4-ジメチル
 ベンゼンスルホンアミド、(14) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロ
 5 メトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-メチルベンゼンスルホ
 ンアミド、(15) N-ベンジル-N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロ
 メトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} メタンスルホンアミド、(1
 6) N- {4- [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジ
 ン-2-イル} -N-エチルベンゼンスルホンアミド、(17) N- {4-
 10 [2, 5-ビス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル}
 -N-プロピルベンゼンスルホンアミド、(18) N- {4- [2, 5-ビ
 ス (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N-イソブ
 チルベンゼンスルホンアミド、(19) N- {4- [2, 5-ビス (ジフル
 オロメトキシ) フェニル] ピリミジン-2-イル} -N- (2-メトキシエ
 15 チル) ベンゼンスルホンアミド、(20) 4- [2, 5-ビス (2, 2, 2
 -トリフルオロエトキシ) フェニル] -N-エチル-2-ピリミジンアミン、
 (21) N-ベンジル-4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエ
 トキシ) フェニル] -N-メチル-2-ピリミジンアミン、または(22)
 N-ベンジル-4- [2, 5-ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)
 20 フェニル] -2-ピリミジンアミンである請求の範囲10記載の化合物。

14. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その
 N-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有
 してなる医薬組成物。

25

15. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／

または治療剤である請求の範囲 1 4 記載の医薬組成物。

1 6. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患がストレスに起因する疾患である請求の範囲 1 5 記載の医薬組成物。

5

1 7. ストレスに起因する疾患がストレスに起因する中枢性疾患、ストレスに起因する呼吸器系疾患および／またはストレスに起因する消化器系疾患である請求の範囲 1 6 記載の医薬組成物。

10 1 8. ストレスに起因する中枢性疾患が不安関連疾患、睡眠障害、うつ病および／またはてんかんであり、ストレスに起因する呼吸器系疾患が喘息であり、ストレスに起因する消化器系疾患が過敏性腸症候群である請求の範囲 1 7 記載の医薬組成物。

15 1 9. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、抗不安薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬、統合失調治療薬、抗てんかん薬、喘息治療薬、消化性潰瘍治療薬、消化管機能調整薬、止瀉薬、瀉下薬、血圧降下薬、抗不整脈薬、強心薬および排尿障害治療薬から選択される 1 種以上と
20 を組み合わせてなる医薬。

2 0. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるミトコンド
25 リアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／または治療方法。

21. ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/42, 239/69, 409/12, A61K31/505, 31/506, 31/517, 45/00, A61P1/00, 1/04, 1/10, 1/12, 7/10, 9/02, 9/06, 9/12, 11/00, 11/06, 25/00, 25/08, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/42, 239/69, 409/12, A61K31/505, 31/506, 31/517, 45/00, A61P1/00, 1/04, 1/10, 1/12, 7/10, 9/02, 9/06, 9/12, 11/00, 11/06, 25/00, 25/08, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 98/14213 A (Daichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 April, 1998 (09.04.98), Full text; particularly, Claims & CA 2267375 A & NO 991570 A & EP 953356 A1 & AU 727482 B & US 2001-51641 A1	1-7, 14, 15 16-18, 21 8-13, 19
Y	WO 03/68753 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 August, 2003 (21.08.03), Full text; particularly, page 51, line 17 to page 52, line 5 (Family: none)	16-18, 21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 November, 2004 (30.11.04)

Date of mailing of the international search report
14 December, 2004 (14.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016056

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-199982 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 July, 2001 (24.07.01), Full text (Family: none)	16-18, 21
X A	WO 03/82191 A (MERCK & CO., INC.), 09 October, 2003 (09.10.03), Full text (Family: none)	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 02/20495 A (CHIRON CORP.), 14 March, 2002 (14.03.02), Full text & AU 9502601 A & US 2002-156087 A1 & EP 1317433 A & JP 2004-514656 A	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 02/92573 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.), 21 November, 2002 (21.11.02), Full text & US 2003-144309 A1 & CA 2446864 A & EP 1387671 A	1-9, 14-19, 21 10-13
X A	JP 2003-523380 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 05 August, 2003 (05.08.03), Full text; particularly, Claims & WO 01/62233 A2 & CA 2398274 A & AU 5464301 A & US 2001-27196 A1 & NO 20024006 A & EP 1261327 A & BR 108611 A & CZ 20023199 A & HU 300029 A	1-12, 14-18, 21 13, 19
X A	JP 2002-510322 A (Du Pont Pharmaceuticals Co.), 02 April, 2002 (02.04.02), Full text; particularly, Claims & WO 99/1439 A1 & AU 8181098 A & CA 2296014 A & EP 994860 A & US 6103737 A1	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 02/79197 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.), 10 October, 2002 (10.10.02), Full text & CA 2441733 A & US 2003-87922 A1 & EP 1373257 A	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 03/35639 A1 (Eisai Co., Ltd.), 01 March, 2003 (01.05.03), Full text (Family: none)	1-9, 14-18, 21 10-13, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016056

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/96421 A1 (NEUROGEN CORP.), 05 December, 2002 (05.12.02), Full text & CA 2448198 A & US 2003-152520 A1 & NZ 529872 A & EP 1392302 A & BR 209920 A & SK 15432003 A	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	JP 10-226649 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 25 August, 1998 (25.08.98), Full text (Family: none)	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 00/73279 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 07 December, 2000 (07.12.00), Full text & CA 2375671 A & US 6274588 B1 & NO 20015700 A & BR 11127 A & EP 1187815 A & CZ 20014271 A & HU 201315 A & JP 2003-500478 A & HR 20010871 A & PL 353441 A & AU 770786 B & NZ 515407 A	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	JP 2001-525794 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 11 December, 2001 (11.12.01), Full text; particularly, pages 11 to 21 & TW 440563 B & ID 16969 A & HK 1020345 A & ZA 9704281 A & WO 97/44326 A1 & CA 2255705 A & HR 970275 A & NO 985392 A & US 5863924 A1 & EP 901474 A & CZ 9803803 A & PL 330069 A & CN 1223641 A & BR 9709599 A & US 5952331 A1 & HU 9901535 A & NZ 332802 A & AU 725891 B	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 03/72107 A1 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 04 September, 2003 (04.09.03), Full text & US 2003-195222 A1	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 03/45924 A1 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 05 June, 2003 (05.06.03), Full text & US 2003-144297 A1	1-7, 14-18, 21 8-13, 19
X A	JP 11-209350 A (Eisai Co., Ltd.), 03 August, 1999 (03.08.99), Full text; particularly, Claims & WO 99/37622 A1 & CA 2318579 A & EP 1052254 A1 & US 6352989 B1	1-7, 14-18, 21 8-13, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016056

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 96/32384 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 October, 1996 (17.10.96), Full text & CA 2190973 A & AU 5289296 A & NO 965334 A & EP 767170 A1 & US 5786355 A1 & KR 275300 B & JP 3145410 B	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	WO 03/29248 A1 (CYCLACEL LIMITED), 10 April, 2003 (10.04.03), Full text & GB 123377 D & CA 2460909 A & CZ 20040354 A & EP 1430051 A	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	JP 3-7266 A (Shiratori Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 January, 1991 (14.01.91), Full text (Family: none)	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	JP 6-501926 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 March, 1994 (03.03.94), Full text & GB 9020345 A & WO 92/2513 A1	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	WO 02/49648 A1 (SCHERING CORP.), 27 June, 2002 (27.06.02), Full text & EP 1343503 A & CA 2432809 A & AU 3405602 A & US 2003-55062 A1 & NO 20032861 A & BR 116379 A & HU 303339 A	1-9, 14, 19 10-13, 15-18, 21
X A	WO 03/63871 A (NOVARTIS PHARMA GMBH), 07 August, 2003 (07.08.03), Full text; particularly, Claims 1 to 10 & GB 202381 D	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	TANAKA, Katsunao et al., Synthesis of a Magnosalin Derivative, 4-(3,4,5- Trimethoxyphenyl)-6-(2,4,5-trimethoxyphenyl) -2-diethylaminopyrimidine, and the Anti- Angiogenic and Anti-Rheumatic Effect on Mice by Oral Administration, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25 February, 2002 (25.02.02), Vol.12, No.4, pages 623 to 627	1-9, 14 10-13, 15-19, 21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016056

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 20 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It appears that the compound group set forth in Markush form in claim 1 has the common property of mitochondrial benzodiazepine receptor antagonistic action and has the common chemical structure of A-W-D-Y-Q. However, since compounds of this structure are publicly known as described in the references listed in column C, namely, WO 98/14213 A, JP 2003-523380 A, WO 03/82191 A, etc., this chemical structure cannot be recognized as an important chemical structure element. Therefore, it does not appear that the invention group is linked so as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016056

Claims 1-12, 14-19 and 21 cover a vast plurality of compounds. However, only some of the claimed compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed therein within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, search has been conducted only on parts supported by the description and disclosed therein, namely, compounds wherein D is a 6- or 10-membered heterocyclic compound containing one or two nitrogen atoms and W is a bond. With respect to claim 13, complete search has been conducted.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/016056

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/42, 239/69, 409/12, A61K31/505, 31/506, 31/517, 45/00, A61P1/00, 1/04, 1/10, 1/12, 7/10, 9/02, 9/06, 9/12, 11/00, 11/06, 25/00, 25/08, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/42, 239/69, 409/12, A61K31/505, 31/506, 31/517, 45/00, A61P1/00, 1/04, 1/10, 1/12, 7/10, 9/02, 9/06, 9/12, 11/00, 11/06, 25/00, 25/08, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 98/14213 A (第一製薬株式会社)	1-7, 14, 15
Y	1998. 04. 09, 全文、特に、【特許請求の範囲】 & CA 2267375 A & NO 991570	16-18, 21
A	A & EP 953356 A1 & AU 727482 B & US 2001-51641 A1	8-13, 19
Y	WO 03/68753 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003. 08. 21, 全文、特に、第51頁第17行~第52頁第5行 (ファミリーなし)	16-18, 21
Y	JP 2001-199982 A (大日本製薬株式会社) 2001. 07. 24, 全文 (ファミリーなし)	16-18, 21

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 2004

国際調査報告の発送日

14.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子

4C

3543

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (2004年1月)

BEST AVAILABLE COPY

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 03/82191 A (MERCK & CO., INC.) 2003. 10. 09, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 02/20495 A (CHIRON CORPORATION) 2002. 03. 14, 全文 & AU 9502601 A & US 2002-156087 A1 & EP 1317433 A & JP 2004-514656 A	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 02/92573 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2002. 11. 21, 全文 & US 2003-144309 A1 & CA 2446864 A & EP 1387671 A	1-9, 14-19, 21 10-13
X A	JP 2003-523380 A (エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー) 2003. 08. 05, 全文、特に、【特許請求の範囲】& WO 01/62233 A2 & CA 2398274 A & AU 5464301 A & US 2001-27196 A1 & NO 20024006 A & EP 1261327 A & BR 108611 A & CZ 20023199 A & HU 300029 A	1-12, 14-18, 21 13, 19
X A	JP 2002-510322 A (デュポン ファーマシューティカルズ カンパニー) 2002. 04. 02, 全文、特に、【特許請求の範囲】& WO 99/1439 A1 & AU 8181098 A & CA 2296014 A & EP 994860 A & US 6103737 A1	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 02/79197 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2002. 10. 10, 全文 & CA 2441733 A & US 2003-87922 A1 & EP 1373257 A	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 03/35639 A1 (エーザイ株式会社) 2003. 05. 01, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 02/96421 A1 (NEUROGEN CORPORATION) 2002. 12. 05, 全文 & CA 2448198 A & US 2003-152520 A1 & NZ 529872 A & EP 1392302 A & BR 209920 A & SK 15432003 A	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	JP 10-226649 A (田辺製薬株式会社) 1998. 08. 25, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 00/73279 A (エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー) 2000. 12. 07, 全文 & CA 2375671 A & US 6274588 B1 & NO 20015700 A & BR 11127 A & EP 1187815 A & CZ 20014271 A & HU 201315 A & JP 2003-500478 A & HR 20010871 A & PL 353441 A & AU 770786 B & NZ 515407 A	1-9, 14-18, 21 10-13, 19

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2001-525794 A (エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー) 2001.12.11, 全文、特に、第11~21頁. & TW 440563 B & ID 16969 A & HK 1020345 A & ZA 9704281 A & WO 97/44326 A1 & CA 2255705 A & HR 970275 A & NO 985392 A & US 5863924 A1 & EP 901474 A & CZ 9803803 A & PL 330069 A & CN 1223641 A & BR 9709599 A & US 5952331 A1 & HU 9901535 A & NZ 332802 A & AU 725891 B	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 03/72107 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2003.09.04, 全文 & US 2003-195222 A1	1-9, 14-18, 21 10-13, 19
X A	WO 03/45924 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2003.06.05, 全文 & US 2003-144297 A1	1-7, 14-18, 21 8-13, 19
X A	JP 11-209350 A (エーザイ株式会社) 1999.08.03, 全文、特に、【特許請求の範囲】 & WO 99/37622 A1 & CA 2318579 A & EP 1052254 A1 & US 6352989 B1	1-7, 14-18, 21 8-13, 19
X A	WO 96/32384 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 1996.10.17, 全文 & CA 2190973 A & AU 5289296 A & NO 965334 A & EP 767170 A1 & US 5786355 A1 & KR 275300 B & JP 3145410 B	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	WO 03/29248 A1 (CYCLACEL LIMITED) 2003.04.10, 全文 & GB 123377 D & CA 2460909 A & CZ 20040354 A & EP 1430051 A	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	JP 3-7266 A (白鳥製薬株式会社) 1991.01.14, 全文 (ファミリーなし)	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	JP 6-501926 A (藤沢薬品工業株式会社) 1994.03.03, 全文 & GB 9020345 A & WO 92/2513 A1	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	WO 02/49648 A1 (SCHERING CORPORATION) 2002.06.27, 全文 & EP 1343503 A & CA 2432809 A & AU 3405602 A & US 2003-55062 A1 & NO 20032861 A & BR 116379 A & HU 303339 A	1-9, 14, 19 10-13, 15-18, 21
X A	WO 03/63871 A (NOVARTIS PHARMA GMBH) 2003.08.07, 全文、特に、Claims 1-10 & GB 202381 D	1-9, 14 10-13, 15-19, 21
X A	TANAKA, Katsunao et al. Synthesis of a Magnosalin Derivative, 4-(3,4, 5-Trimethoxyphenyl)-6-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-2-diethylaminopyrimi- dine, and the Anti-Angiogenic and Anti-Rheumatic Effect on Mice by Oral Administration, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002.02.25, Vol.12, No.4, p.623-627	1-9, 14 10-13, 15-19, 21

請求の範囲1~12, 14~19, 21は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、Dが窒素原子を1または2個含有する6または10員環の複素環化合物であり、かつWが結合手のものについて行った。また、請求の範囲13については、完全な調査を行った。

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲20は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1にマーカッシュ形式で記載された化合物群は、ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体拮抗作用という共通の性質を有し、A-W-D-Y-Qという共通の化学構造を有するものと認められるものの、かかる構造を有する化合物はC欄に挙げた文献WO 98/14213 A、JP 2003-523380 A、WO 03/82191 A等に記載されているように公知のものであるから、その化学構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。したがって、これらの発明群は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.